

Aus der I. Inneren Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Neukölln
Chefarzt: Professor Dr. med. K. Holldack

Untersuchungen über den Einfluß von
Vitamin B₁₂ auf die Lebensdauer
menschlicher Erythrocyten in vivo

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1964

vorgelegt von
Gerhard Raudszus
aus Prökuls

Aus der I. Inneren Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Neukölln
Chefarzt: Professor Dr. med. K. Holldack

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON
VITAMIN B₁₂ AUF DIE LEBENSDAUER
MENSCHLICHER ERYTHROCYTEN IN VIVO

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gerhard Raudszus
aus Prökuls

Dekan: Professor Dr. med. Hugo Gasteiger
Referent: Professor Dr. med. Klaus Holldack
Korreferent: Professor Dr. med., Dr. sc. h. c., Dr. med. vet. h. c.
Dr. med. h. c. Hans Freiherr von K r e ß



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 22. Juli 1964

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
A. Einleitung und Fragestellung	5
B. Methodik der Bestimmung der Erythrocyten- lebensdauer	6
1. Agglutinationsmethode	6
2. Markierungsmethoden	7
a) Die nicht Chrom verwendenden Methoden	7
b) Die Radiochrommethode	7
3. In dieser Arbeit verwendete Methode	11
C. Bericht über eigene Versuche zur Beeinflussung einer verkürzten Erythrocyten-Lebensdauer	14
1. Ermittlung des Normalwertes für $T/2 \text{ Cr}^{51}$ bei der verwendeten Methode	14
2. Klinisch-hämatologischer Teil	23
3. Beschreibung und Darstellung der erhaltenen Kurven	32
4. Zusammenstellung der Ergebnisse und Kurven- übersichten der mit Vitamin B_{12} behandelten Patienten	42
C. Diskussion	44
1. Deutung des Kurvenverlaufs beim Radio- chromtest	44
2. Der Einfluß des Hämatokrits und des Gesamt- erythrocytencolumens auf $T/2 \text{ Cr}^{51}$	53
3. Strahlenbelastung und Chromschädigung	55
4. Der Einfluß von Vanadium auf Hämpoese und Hämolyse	56

	<u>Seite</u>
5. Ursachen für eine verkürzte Erythrocyten- Lebensdauer	58
6. Der Mechanismus der Hämolyse	62
7. Medikamentöse Methoden zur Verlängerung einer verkürzten Erythrocyten-Lebensdauer	65
8. Der Einfluß von Vitamin B ₁₂ auf eine verstärkte Hämolyse	67
9. Schlußfolgerungen	71
E. Zusammenfassung	73
F. Literaturverzeichnis	75

A. Einleitung und Fragestellung

Erst von einer gewissen Größe an können die hämolytischen Komponente einer Anämie und die daraus resultierende Verkürzung der Erythrocytenlebensdauer an den Veränderungen des Bilirubinspiegels im Serum, des Urobilinogens und der Reticulocyten indirekt erfaßt werden. Eine geringere Verkürzung der Lebensdauer der Erythrocyten kann nur mittels der Agglutinations- oder der Markierungstechnik nachgewiesen werden.

Da uns in dieser Arbeit die Aufgabe gestellt ist, zu untersuchen, ob eine verkürzte Erythrocytenlebensdauer durch eine Therapie mit Vitamin B₁₂ zu verlängern ist, müssen wir uns aus den o. a. Gründen für eine der zuletzt genannten Techniken entscheiden.

Wir haben die Radiochrom-Markierung der Erythrocyten gewählt, weil diese Methode bei ausreichender Genauigkeit der Ergebnisse relativ leicht in den Routinebetrieb einer Klinik einzubauen ist. Zunächst war es notwendig, die Radiochrom-Methode an unserer Klinik einzuführen und zu überprüfen, ob die damit erhaltenen Normalwerte mit denen der Literatur übereinstimmen. Dann wurde mittels Radiochromtest bei anämischen Patienten, bei denen eine hämolytische Komponente zu erwarten war, die Lebensdauer der Erythrocyten festgestellt und, falls diese verkürzt war, nach einem Therapieversuch mit Vitamin B₁₂ durch einen zweiten Radiochromtest überprüft, ob eine Verlängerung eingetreten war.

Als Therapeuticum wurde Vitamin B₁₂ gewählt, das zunächst in der Form des Cyano-Cobalamins, später - nach Erscheinen der Depot-Form - als Hydroxo-Cobalamin verwendet wurde. Das Vitamin B₁₂ wurde genommen, weil durch diese Substanz beim Morbus Biermer nicht nur die Erythropoese normalisiert wird, sondern auch eine Veränderung in der Hämolysierbarkeit und damit in der Lebensdauer der Erythrocyten eintritt. Überdies sahen BOLL und auch KLEINSORGE bei hämolytischen

Anämien günstige Ergebnisse durch hochdosierte Vitamin B₁₂ Gaben. Da bei diesen Anämien im Knochenmark keine Reifungshemmung wie beim Megaloblastenmark vorliegt und die Erythropoese überaus ange-regt ist, warf sich die Frage auf, ob dem Cobalamin außer der Normali-sierung von Megaloblasten noch andere Wirkungen auf die Erythrocyten zuzuschreiben sind. Mit dem Chromtest ist zu prüfen, ob das Cobalamin eine stabilisierende Wirkung auf die Erythrocyten hat, also einer ver-mehrten Hämolyse entgegenwirkt.

B. Methodik der Bestimmung der Erythrocyten-Lebensdauer

1. Agglutinationsmethode

Bis vor einigen Jahren war eine Bestimmung der Lebensdauer der Ery-throcyten nur nach der von ASHBY (1919) angegebenen Agglutinationsme-thode möglich.

Bei dieser Methode werden die Erythrocyten des zu untersuchenden Pa-tienten einer zweiten Person, die eine ungleiche, aber mit dem Patien-tenblut verträgliche Blutgruppe hat, infundiert und in Zeitabständen durch Blutabnahmen und Differentialagglutination das Überleben der infundierten Erythrocyten bestimmt. Es können auch umgekehrt die Erythrocyten einer gesunden Person unter den o. a. Bedingungen dem Patienten infundiert werden und nun wieder mittels Differentialagglutination das Schicksal der Fremderythrocyten im Patientenblutkreislauf verfolgt werden.

Diese Methode hat jedoch zwei Nachteile: Es ist schwierig, immer den passenden blutgruppenungleichen, aber blutgruppenverträglichen Empfän-ger bzw. Spender zu finden. Außerdem ist es wünschenswert, das Schick-sal der Patientenerythrocyten im Patienten-Blutkreislauf selbst zu verfol-gen, um auf diese Weise nicht zu übersehende Fremdeinflüsse auszuschalten.

2. Markierungsmethoden

a) Die nicht Chrom verwendenden Methoden

Diese o. a. Nachteile treten bei einem Teil der mit Markierungsmethoden arbeitenden Verfahren nicht auf.

Es seien hier erwähnt die Markierung mit Sulfhämoglobin (McKERNs and DENSTEDT), Zn^{65} (EBAUGH, ROSS and EMMERSON), P^{32} (ROSS; COHEN and WARRINGA; CLINE and BERLIN (1962)), N^{15} (LONDON, SHEMIN, WEST and RITTENBERG; SHEMIN and RITTENBERG), C^{14} (MOORE) und Fe^{59} (FINCH, WOLFF, RATH and FLUHARTY). Doch sind alle diese Methoden dadurch belastet, daß entweder ihre Anwendung mit einem größeren Arbeitsaufwand verbunden ist, die physikalische Halbwertszeit des entsprechenden Elementes recht lang ist oder daß das zur Markierung verwendete Material nach dem Verlassen oder dem Abbau der Erythrocyten im Stoffwechsel wieder Verwendung findet. Sie haben sich deshalb in den Routinebetrieb der Klinik nicht einführen können, wenn sie auch für die Beantwortung einer bestimmten Fragestellung von Nutzen sein mögen.

b) Die Radiochrom-Methode

Eine Ausnahme hiervon macht die Radiochrommethode. Sie bietet die grundsätzlichen Vorteile der meisten Markierungsmethoden gegenüber der ASHBY-Methode, indem sie erlaubt, Patienten-Erythrocyten nach Markierung wieder dem Patienten selbst zuzuführen und auf diese Weise die Lebensdauerbestimmung im eigenen Milieu erfolgt. Daneben vermeidet sie die Nachteile der anderen Markierungsmethoden. Sie ist daher seit ihrer Einführung durch GRAY und STERLING (1950) die am meisten gebrauchte Methode zur Lebensdauerbestimmung von Erythrocyten geworden. GRAY und STERLING benutzten diese Methode der Erythrocyten-Markierung ursprünglich zur Bestimmung des Blut- bzw. des Plasmavolumens. Später wurde sie von EBAUGH, EMMERSON und ROSS (1953)

zur Lebensdauerbestimmung der Erythrocyten in vivo angewandt.

Cr^{51} zerfällt durch K-Einfang zu Vanadium. Die Gamma-Strahlung ist relativ gering und beträgt nur ca. 8 - 10 % (BRADT e.a.). Diese Gamma-Strahlung genügt aber bei den verwendeten Aktivitätsmengen von ca. 50 mikro-C/Patient, um sie mit einem Scintillationszählrohr messen zu können. Die physikalische Halbwertszeit des Cr^{51} wird jetzt mit 27,8 Tagen angegeben (STROMINGER e.a.), früher wurden Werte von 26,5 Tagen (BRADT e.a.) bzw. 27,5 Tagen (LYON) genannt.

Zur Erythrocytenmarkierung wird gewöhnlich 6-wertiges Chrom in Form des Natriumchromats verwendet ($\text{Na}_2\text{Cr}^{51}\text{O}_4$). Es diffundiert durch die Erythrocytenmembran hindurch und geht dort mit dem Globinanteil des Hämoglobins eine stabile Additionsverbindung ein (GRAY and STERLING). Hierbei wird das vorher 6-wertige Chrom zu 3-wertigem Chrom reduziert. Mit 3-wertigem Chrom selbst ist eine Erythrocytenmarkierung nicht möglich. Es diffundiert nicht durch die Erythrocytenmembran und wird überdies von den Plasmaeiweißkörpern gebunden. Diese Tatsache macht man sich bei der Markierung von Plasmaeiweißkörpern mit $\text{Cr}^{51}\text{Cl}_3$ zu Nutze.

Im allgemeinen hat sich die in-vitro-Markierung der Erythrocyten durchgesetzt. Sie hat gegenüber der in-vivo-Markierung den Vorteil, mit weniger großen Aktivitätsmengen auszukommen.

Bei der in-vivo-Markierung wird das radioaktive Natriumchromat direkt in eine Vene injiziert. Bei dieser Methode lassen sich jedoch nur ca. 10 - 12 % der injizierten Aktivitätsmengen in den Erythrocyten nachweisen, ca. 35 % werden in den ersten 48 Stunden mit dem Urin ausgeschieden (SUTHERLAND and McCALL; EBAUGH, EMMERSON and ROSS). Der Rest wird wahrscheinlich zu 3-wertigem Chrom reduziert und an die Plasmaeiweißkörper gebunden. Diese Methode wird allerdings empfohlen für die Fälle, bei denen eine besonders leichte mechanische Verletzlichkeit der Erythrocyten angenommen werden muß, wodurch bei einer in-vitro-Markierung die Ergebnisse verfälscht würden.

Bei der in-vitro-Markierung wird Blut eines Patienten, dessen Erythrocyten-Lebensdauer bestimmt werden soll, in einer willkürlichen Menge entnommen und mit einer bestimmten Menge radioaktiven Chromats versetzt. Im allgemeinen genügt es, ca. 20 - 100 ccm Blut etwa bei Temperaturen zwischen 26° und 39° C für ca. 1/2 bis 1 Stunde mit der Chromatlösung zu inkubieren. Danach ist ca. 90 - 95 % des hinzugefügten Chromats in die Erythrocyten infundiert (GRAY and STERLING; EBAUGH, EMMERSON and ROSS). Die Chromaufnahme scheint dabei unabhängig zu sein von der Chromkonzentration, jedenfalls in dem Bereich von 0,25 - 9,5 microgramm Chrom/ml Blut (EBAUGH e.a.). Zur Gerinnungsverhinderung wird am besten ACD-Lösung verwendet, da die Chromaufnahme der Erythrocyten pH-abhängig ist und in dem leicht sauren Bereich der ACD-Lösung relativ schnell erfolgt.

Die so markierten Erythrocyten können nun in Form der vorliegenden Vollblut-ACD-Chromat-Mischung dem Patienten wieder infundiert werden oder auch als reine Erythrocyten-Suspension in physiologischer Kochsalzlösung oder in Plasma, nachdem sie mehrfach gewaschen worden sind und auf diese Weise nicht in die Erythrocyten infundiertes Natriumchromat entfernt worden ist.

Für die Erythrocyten-Lebensdauerbestimmung hat das Waschen der Erythrocyten nach erfolgter Markierung keine wesentliche Bedeutung (PLENZIG), solange mechanische Schädigungen vermieden werden. Man kann aber auf das Waschen verzichten, da die relativ geringen Mengen nicht in Erythrocyten infundierten Natriumchromats in den ersten 24 Stunden weitgehend über die Nieren wieder ausgeschieden werden, soweit nicht noch mit den verbliebenen Resten nach der Re-Infusion eine in-vivo-Markierung der in der Blutbahn kreisenden Erythrocyten erfolgt ist (STERLING and GRAY).

Einige Untersucher berichten allerdings darüber, daß bei Verwendung gewaschener Erythrocyten zur Lebensdauerbestimmung bei blutgesunden

Patienten der ermittelte Wert mit durchschnittlich 93 Tagen deutlich verkürzt war gegenüber blutgesunden Patienten, bei denen zur Erythrocytenlebensdauerbestimmung Vollblut verwendet worden war (127 Tage) (EBAUGH, EMMERSON and RODNAN), während der Wert für $T/2 \text{ Cr}^{51}$ nach MOLLISON (1961) bei vor Markierung gewaschenen Erythrocyten mit 32 Tagen gegenüber 25 Tagen bei ungewaschenen länger war.

Soll jedoch gleichzeitig das Gesamterythrocytenvolumen bestimmt werden oder sollen die markierten Erythrocyten einer zweiten Person infundiert werden z.B. zur Beantwortung der Frage, ob eine bestehende Hämolyse korpuskulär bedingt ist oder nicht, dann ist es natürlich notwendig, die Erythrocyten nach der Markierung mehrfach mit physiologischer Kochsalzlösung zu waschen.

24 Stunden nach erfolgter Infusion der markierten Erythrocyten wird vom Empfänger die erste Blutprobe entnommen. Die Menge des zu entnehmenden Blutes ist abhängig von der Menge des zur Markierung verwendeten Natriumchromats und der Empfindlichkeit des zur Messung der von den Blutproben ausgehenden Radioaktivität verwendeten Scintillationszählrohrs. Im allgemeinen genügt bei den heute verwendeten Mengen und Geräten 2 ccm Vollblut.

Dieser 24-Stunden-Wert wird gleich 100 % gesetzt und die Aktivität der weiteren - in Abständen von 2 bis 3 Tagen abgenommenen genau gleich großen Blutproben - in Prozent des 24-Stunden-Ausgangswertes angegeben.

Nach dieser Methode erhält man in ziemlich guter Übereinstimmung mit der ASHBY-Methode Erythrocyten-Überlebenszeiten von ca. 90 - 120 Tagen (EBAUGH, EMMERSON and ROSS; SUTHERLAND, McCALL, GROVES and MUIRHEAD). Aus praktischen Gründen begnügt man sich mit der Angabe der Zeit, in der die Aktivität auf die Hälfte des 24-Stunden-Wertes abgesunken ist. Diese wird als "scheinbare halbe Erythrocytenüberlebenszeit" (NECHELES, WEINSTEIN and LE ROY) oder kurz als " $T/2 \text{ Cr}^{51}$ " (DONOHUE e.a. 1955) bezeichnet und in der Literatur mit 25 - 40 Tagen angegeben (WEINSTEIN e.a.: $33,1 \pm 3,2$; SUTHERLAND e.a.: 27 - 38 Tage.

Mittel 32,5 Tage; PRIBILLA e.a.: 25 - 33 Tage, Mittel 29 Tage).

3. In dieser Arbeit verwendete Methode

Für die Bestimmung der Erythrocyten-Lebensdauer wurde in dieser Arbeit die Radiochrom-Methode angewandt. Es wurden jeweils ca. 50 micro-C Natriumchromat in 5 ccm, der Blutflüssigkeit isotonischer Lösung verwendet. Die spezifische Aktivität betrug mehr als 20 milli-C/milli-g Chrom, der pH-Wert lag zwischen 7 und 8.

Es wurden dem Patienten mittels einer Vakuumflasche von 100 ccm, die 20 ccm ACD-Lösung enthielt, ca. 50 ccm Blut entnommen. Nach Zusatz der o.a. radioaktiven Natriumchromatlösung wurde 1 Stunde bei Zimmertemperatur stengelassen. Dann wurde das ACD-Vollblut-Chromat-Gemisch dem Patienten re-infundiert. 24 Stunden nach Beginn der Re-Infusion wurde die erste Blutprobe entnommen, die den 100%-Ausgangswert ergab. In 2 - 4tägigen Abständen folgten weitere Blutabnahmen in der gleichen Größe wie die erste. Die entnommenen Blutproben wurden ungerinnbar gemacht und hämolysiert, um die Impulsausbeute nicht durch Selbstabsorption zu verringern. Außerdem erscheint es aus meßtechnischen Gründen notwendig, die vorhandenen Aktivitäten möglichst gleichmäßig oder wenigstens nicht unterschiedlich im Meßröhrchen zu verteilen. Dies ist jedoch unvermeidbar, wenn in einem Meßröhrchen ein Koagulum am oberen Rande fest sitzt und in einem anderen zu Boden gesunken ist.

Bei den ersten der hier beschriebenen Bestimmungen der Erythrocyten-Lebensdauer mittels Radiochromtest wurden 2 ccm Blut entnommen, diese durch Zusatz von 10 mg Natriumoxalat ungerinnbar gemacht und durch mehrmaliges Gefrieren und Wiederauftauen hämolysiert. Später sind zur Vereinfachung die Blutproben aus der Vene des Patienten mittels einer 2 ccm fassenden Tuberkulinspritze entnommen worden, in die vorher 2 Teilstriche (= 0,04 ccm) einer gesättigten Natriumcitratlösung aufgezogen worden waren. Es wurde soviel Blut entnommen, daß noch 3 Teilstriche

(= 0,06 ccm) zum Aufziehen einer gesättigten Saponinlösung zum Hämolyisieren übrigblieben.

Die auf diese Weise entnommenen Blutproben wurden sogleich in für die Meßeinrichtung passende Röhrchen gefüllt, gesammelt und nach Beendigung der Blutabnahmen alle an einem Tage gemessen. Auf diese Weise erübrigt sich eine Korrektur für den physikalischen Abfall der Radioaktivität. Wurde aus technischen Gründen doch einmal an verschiedenen Tagen gemessen, erfolgte natürlich eine Korrektur der Werte entsprechend dem inzwischen eingetretenen physikalischen Abfall. Die nachfolgende Tabelle zeigt den prozentualen Abfall für einen bestimmten Tag, ausgehend von einer Halbwertszeit für den radioaktiven Zerfall des Cr^{51} von 27,8 Tagen.

$$p = 100 \cdot e^{-\alpha t} \quad \text{mit } \alpha = \frac{0,693}{\text{HWZ}} = 2,49 \cdot 10^{-2} \text{ (t}^{-1}\text{)}$$
$$t = \text{Tage}$$

daraus

$$\log p = \log 100 - \alpha t \approx 0,4343$$

$$\log p = 2 - \alpha t \approx 0,4343$$

Gemessen wurde in einem Natriumjodid-Bohrlochkristall mittels eines Scintillationszählrohres der Firma Friesecke und Höpfner. Es wurde jeweils 2 mal 10 Minuten lang gemessen. Die erhaltenen Impulszahlen entsprechen nach Abzug des Nulleffektes der in dem entsprechenden Röhrchen enthaltenen Chromaktivität. Der Wert der ersten Probe wurde gleich 100 % gesetzt und die Impulszahlen der folgenden Proben in Prozent des Wertes der ersten Probe ausgedrückt. Sie wurden noch korrigiert durch einen Faktor, der, nach dem Hämatokrit der jeweiligen Blutprobe ermittelt, den möglicherweise unterschiedlichen Erythrocytengehalt der einzelnen Proben berücksichtigte. Die so erhaltenen Werte wurden dann auf Millimeterpapier aufgetragen und die Punkte zu einer Kurve verbunden.

t	$\alpha t \cdot 0,4343$	log p	p%
1	0,01083	1,9892	97,55
2	0,02165	1,9784	95,15
3	0,03245	1,9676	92,82
4	0,04323	1,9568	90,54
5	0,0541	1,9459	88,28
6	0,0649	1,9351	86,12
7	0,0757	1,9243	84,00
8	0,0865	1,9135	81,94
9	0,0974	1,9026	79,92
10	0,1083	1,8917	77,93
11	0,1190	1,8810	76,03
12	0,1300	1,8700	74,13
13	0,1407	1,8593	72,33
14	0,1515	1,8485	70,55
15	0,1623	1,8387	68,81
16	0,1733	1,8276	67,10
17	0,1840	1,8160	65,46
18	0,1950	1,8050	63,83
19	0,2058	1,7942	62,26
20	0,2167	1,7833	60,71
21	0,2272	1,7728	59,26
22	0,2380	1,7620	57,81
23	0,2490	1,7510	56,36
24	0,2600	1,7400	54,98
25	0,2708	1,7292	53,60
26	0,2810	1,7190	52,36
27	0,2918	1,7082	51,08
27,8	0,3010	1,6990	50,00
28	0,3032	1,6968	49,75
29	0,3140	1,6850	48,42
30	0,3248	1,6752	47,34
31	0,3356	1,6644	46,17
32	0,3464	1,6536	45,04
33	0,3573	1,6427	43,92
34	0,3681	1,6319	42,84
35	0,3790	1,6210	41,78

C. Bericht über eigene Versuche zur Beeinflussung
einer verkürzten Erythrocyten-Lebensdauer

Insgesamt wurden für diese Arbeit 28 Radiochromteste bei 23 Patienten durchgeführt. Vier dienten zur Ermittlung des Normalwertes für die hier beschriebene Methode an blutgesunden Patienten; über diese soll zunächst berichtet werden.

1. Ermittlung des Normalwertes für $T/2 \text{ Cr}^{51}$
bei der verwendeten Methode

Bei der Bestimmung der Erythrocyten-Lebensdauer an vier blutgesunden Patienten wurden für $T/2 \text{ Cr}^{51}$ Zeiten zwischen 27 und 38 Tagen gefunden bei einem Mittelwert von 31,7 Tagen. Das stimmt mit den Werten der Literatur gut überein.

Die einzelnen Werte in tabellarischer Zusammenfassung und die Kurven der Erythrocyten-Lebensdauer der vier Patienten sind auf den folgenden Seiten dargestellt.

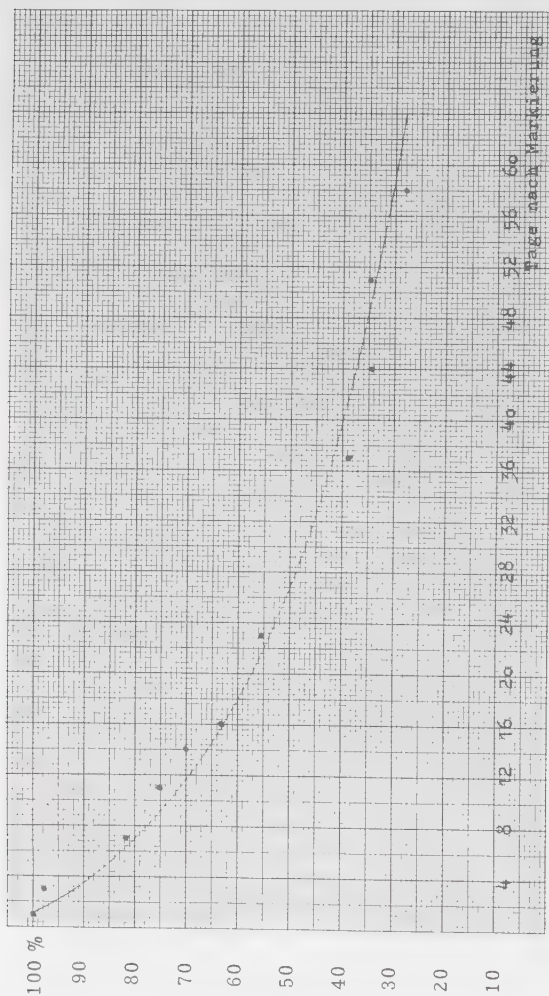
Patientin M.A. (Aufnahme Nr.986/1960), 54 Jahre, Coronarinfarkt. Die Erythrocytenzahlen lagen zwischen 4,8 und 4,6 Mill., der Hb-Wert um 15 g%. Die Patientin erhielt während der Testzeit ein Oxyäthyltheophyllin-Präparat, ein Dicumamol-Präparat und Digoxin.

Nr. des Röhrchens	Entnahme Datum	Tage nach Markierung	Meßdatum	Differenz Tage	% des physikal. Abfalls
1	12.7.	1	10.8.	33	43,92
2	14.7.	3	"	"	"
3	18.7.	7	"	"	"
4	20.7.	9	"	"	"
5	22.7.	11	"	"	"
6	25.7.	14	"	"	"
7	27.7.	16	"	"	"
8	3.8.	23	"	"	"
9	17.8.	37	20.8.	23	56,36
10	24.8.	44	26.8.	17	65,46
11	31.8.	51	12.9.	0	100,0
12	7.9.	58	12.9.	0	100,0

gemessene Impulse/Min. ber. auf 1,5 ccm Blut	physikal. korrig. Impulse/Minute	Hämatokrit	Hämatokrit 39 gleich 100	nach Hämatokrit korrig. Imp. / Min.	prozentual. Abfall der Impulse
				190 x)	100 %
435	191	40	102,6	186	97,9
353,4	155,2	39	100	155,2	81,7
330,6	145,2	-	-	-	-
302	132,6	36	92,3	142,8	75,1
295,7	129,9	38	97,4	133,3	70,1
273,6	120,2	39	100	120,2	63,2
223,2	98,0	36	92,3	105,5	55,5
131,2	73,9	39	100	73,9	38,9
101,2	66,2	39	100	66,2	34,8
61,4	61,4	36	92,3	66,1	43,8
52,3	52,3	38	97,4	53,6	28,2

x) Der Wert von 190 Impulsen/Minute wurde aus den nach Hämatokrit korrigierten Werten durch Extrapolation ermittelt, da der Meßwert durch eine radioaktive Verunreinigung des Meßröhrchens nicht zu verwenden war.

Kurve aus den Werten der Erythrocyten-Lebensdauer-
bestimmung der Patientin M.A., Aufn.-Nr. 986/60.

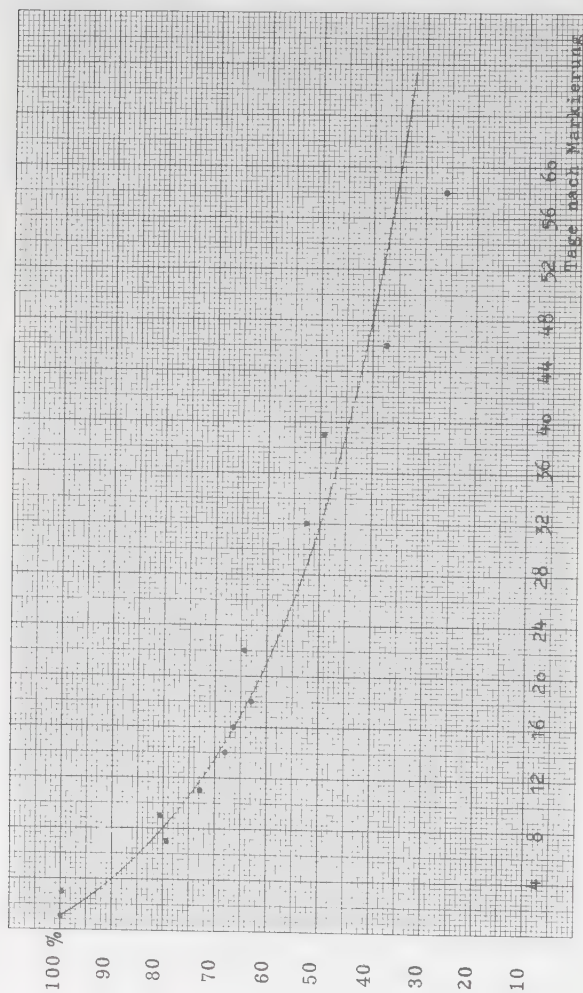


Patient W.P. (Aufnahme Nr. 1470/1960), 67 Jahre, Coronar-Infarkt bei Diabetes mellitus. Die Erythrocytenzahlen lagen zwischen 4,5 und 5 Mill., der Hb-Wert um 15 g%. Der Patient erhielt während der Test-Zeit Sintrom, Nyxanthan und Digoxin. Lediglich gegen Ende des Testes, der über ca. 2 Monate lief, erhielt er wegen eines Harnwegsinfektes mit leichter Entgleisung des Diabetes Tetracyclin und Rastinon.

Nr. des Röhrchens	Entnahme Datum	Tage nach d. Markierung	Meßdatum	Differenz Tage	% des physik. Abfalls
1	12.7.	1	11.8.	32	45,04
2	14.7.	3	11.8.	32	45,04
3	18.7.	7	11.8.	32	45,04
4	20.7.	9	11.8.	32	45,04
5	22.7.	11	11.8.	32	45,04
6	25.7.	14	11.8.	32	45,04
7	27.7.	16	11.8.	32	45,04
8	29.7.	18	11.8.	32	45,04
9	2.8.	22	11.8.	32	45,04
10	6.8.	26	11.8.	32	45,04
11	12.8.	32	13.8.	30	47,34
12	19.8.	39	20.8.	23	56,36
13	26.8.	46	26.8.	17	65,46
14	7.9.	58	12.9.	0	100,0

Gemessene Impulse/Min., ber. auf 1,5 ccm Blut	physikal. korrig. Impulse/Minute	Hämatokrit	Hämatokrit 44 gleich 100	nach Hämatokrit korrig. Imp./Min.	prozentual. Abfall der Impulse
318	143,2	42 %	95,4 %	149,7	100 %
374,5	168,6	49	111,3	149,6	99,9
264,1	118,9	44	100	118,9	79,4
262,7	118,3	43	97,7	121	80,8
245	110,3	44,5	101,1	109,1	72,8
226,1	101,8	44	100	101,8	68
221,7	99,8	44	100	99,8	66,6
209,2	94,2	44	100	94,2	62,9
181,3	81,6	36	81,8	96,4	64,4
185	83,3	-	-	-	-
173,4	82	45,5	103,4	79,3	52,9
128,4	72,4	43	97,7	74	49,4
86,5	56,7	44,5	101,1	56,1	37,4
44,1	44,1	49	111,1	39,2	26,1

Kurve aus Wertender Erythrocyten-Lebensdauer-
bestimmung des Patienten W.P., Aufn.Nr.1470/60

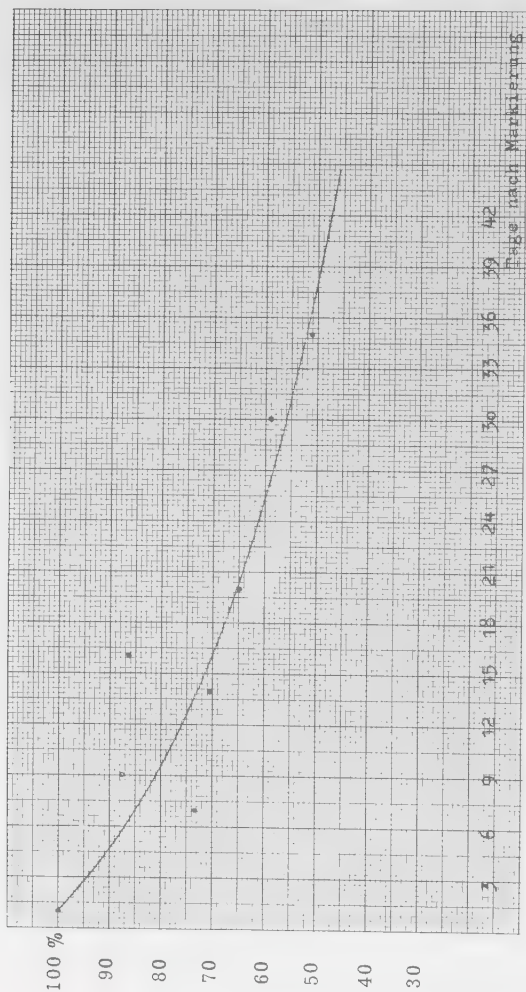


Patient W. W. (Aufnahme-Nr. 1306/1960 bzw. 3448/1960), 63 Jahre, Bronchopneumonie. Die Erythrocytenwerte lagen um 4,5 Mill., die Hb-Werte um 12,0 g%. Der Patient war zunächst wegen des Verdachtes auf ein Bronchial-Neoplasma, das später durch den klinischen Verlauf und die Röntgenkontrollen nicht bestätigt werden konnte, mit Endoxan behandelt worden. Er hatte zu Beginn des Radiochromtestes hiervon 2 000 mg erhalten, bei Beendigung des Testes insges. 6 000 mg.

Nr. des Röhrchens	Entnahme Datum	Tage nach d. Markierung	Meßdatum	Tage Differenz	% des physik. Abfalls
1	14.7.	1	12.8.	8	81,94
2	18.7.	5	12.8.	8	81,94
3	20.7.	7	12.8.	8	81,94
4	22.7.	9	12.8.	8	81,94
5	25.7.	12	12.8.	8	81,94
6	27.7.	14	12.8.	8	81,94
7	29.7.	16	13.8.	7	84,0
8	2.8.	20	13.8.	7	84,0
9	6.8.	24	13.8.	7	84,0
10	12.8.	30	13.8.	7	84,0
11	17.8.	35	20.8.	0	100,0

gemessene Impulse/Min. ,	physikal. korrig. Impulse/Minute	Hämatokrit	Hämatokrit 29 gleich 100	nach Hämatokrit korrig. Imp./Min.	prozentual. Abfall der Impulse
147,1	120,5	28 %	96,5 %	124,7	100 %
131,3	107,6	-	-	-	-
180,2	147,7	40	137,9	91,8	73,6
121,1	99,2	26	89,7	109,4	87,7
140,7	115,3	-	-	-	-
115,5	94,5	31	106,9	88,0	70,5
109,8	92,2	24	82,7	108,1	86,7
96,5	81,1	29	100	81,1	65,0
97,2	81,7	-	-	-	-
97,6	82,0	32	110,3	73,6	59,0
66,1	66,1	30	103,4	63,9	51,2

Kurve aus den Werten der Erythrocyten-Lebensdauerbestimmung des Patienten W.W., Aufn.-Nr. 1306/60 bzw. 3448/60.

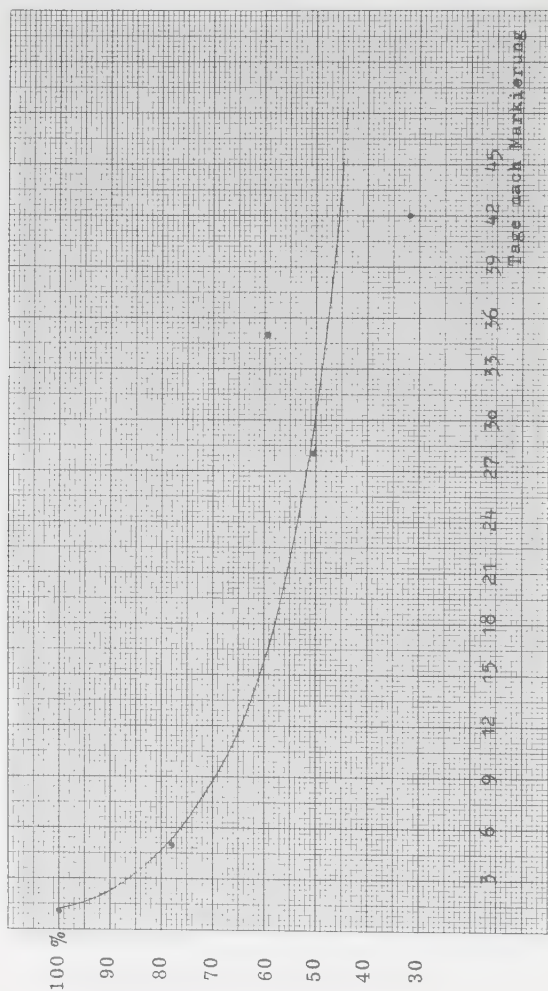


Patient F.P., Aufn.Nr. 830/60, 74 Jahre, Emphysebronchitis. Der Patient kam normämisch zur Aufnahme, wurde dann mit Erythrocytenwerten um 3,2 Mill. deutlich anämisch. Da der Eisenspiegel im Serum zu dieser Zeit bei 42 Gamma% lag, ist bei dem Verlauf und der Anamnese eine infektiobedingte Anämie anzunehmen. Während des Testes hatten sich die Erythrocytenwerte mit 4,6 Mill. bei 14 g% Häoglobin wieder normalisiert. Er hatte in dieser Zeit ein Bronchospasmodicum, Digoxin und vorübergehend Eisen peroral erhalten.

Nr. des Röhrchens	Entnahme Datum	Tage nach der Markierung	Meßdatum	Tage Differenz	% des phys. Abfalls
1	14.7.	1	12.8.	31	46,17
2	18.7.	5	12.8.	31	46,17
3	10.8.	28	12.8.	31	46,17
4	17.8.	35	20.8.	23	56,36
5	24.8.	42	27.8.	16	67,1
6	7.9.	56	12.9.	0	100,0

gemessene Impulse/Minute	physikal. korrig. Impulse/Minute	Hämatokrit	Hämatokrit 29 = 100	nach Hämatokrit korrig. Imp./Min.	prozentual. Abfall der Impulse
442,6	204,3	29 %	100 %	204,3	100 %
357,5	165,0	30	103,4	159,4	78
240,7	111,1	31	106,9	103,4	50,6
216,4	121,9	35	120,7	96,6	59,5
134,9	90,5	37,5	129,3	65,2	31,9
80,0	80,0	-	-	-	-

Kurve aus den Werten der Erythrocyten-Lebensdauerbestimmung des Patienten F.P., Aufn.-Nr. 830/60



2. Klinisch-hämatologischer Teil

Im weiteren Verlauf der Untersuchungen wurden bei 19 Patienten mit vermuteter Verkürzung der Erythrocyten-Lebensdauer Radiochromteste durchgeführt.

In 7 Fällen war eine Verminderung für $T/2 \text{ Cr}^{51}$ nicht nachzuweisen. Es handelte sich dabei um folgende Krankheitsbilder:

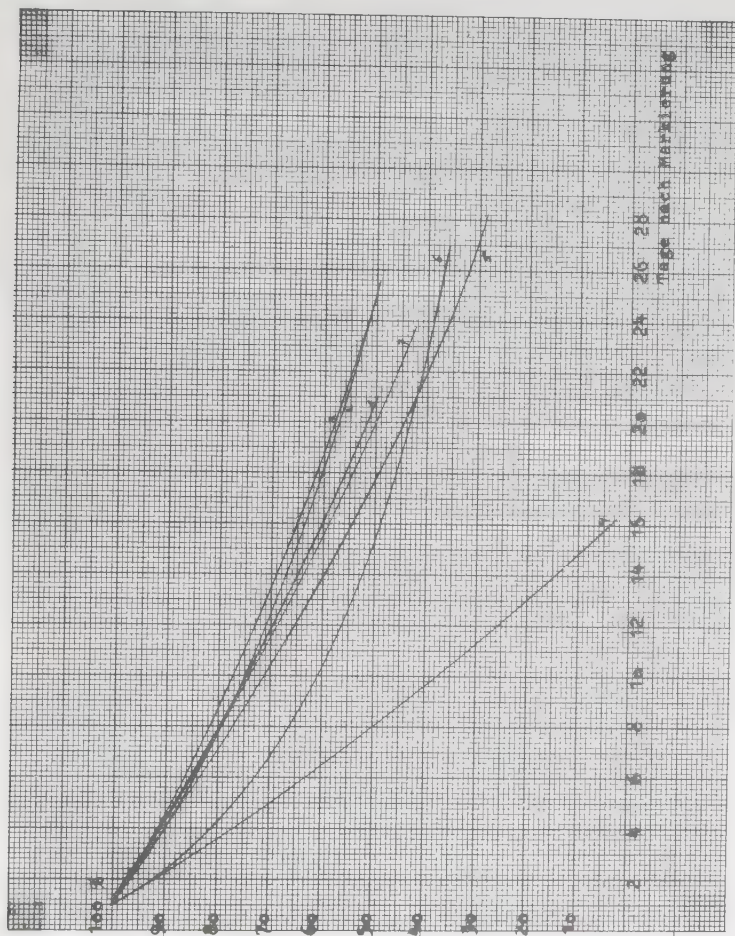
		$T/2 \text{ Cr}^{51}$
Lebercirrhose, Diab. mell.	(Marie B.)	27
Osteomyelofibrose	(Gerda U.)	31
Zust. n. Milzexstirpation wegen erworb. hämolyt. Ikterus	(Frieda B.)	31
Lebercirrhose	(Dietrich K.)	32
prim.-chron. Polyarthrit, Lebercirrhose	(Johanna G.)	36
chron. rez. Pyelonephritis	(Hildegard B.)	36
aplastische Anämie	(Gertrud B.)	32

Bei 7 Patienten war die Erythrocyten-Lebensdauer zwar verkürzt, eine Fortsetzung der Versuche konnte jedoch aus äußeren Gründen nicht durchgeführt werden. Im einzelnen handelte es sich um die nachfolgend aufgeführten Krankheiten:

Morbus Hodgkin	(Elisabeth H.)	21
Polycythämia vera	(Klara F.)	25
Myeloblasten-Leukämie	(Anna Sch.)	25
erworb. hämolyt. Ikterus	(Franz M.)	8
chron. Leberparenchymschaden	(Ambrosius K.)	18
chron. - rez. Pyelonephritis, fragl. Phenacetin-Niere	(Alice R.)	15
Asthma bronchiale, Phenacetin-Abusus	(Gertrud W.)	20

Auf den beiden nächsten Seiten sind die Kurven der Erythrocyten-Lebensdauerbestimmung dieser beiden Patientengruppen zusammengestellt.

Kurvenzusammenstellung der Patientengruppe mit nachgewiesener Verkürzung für T/2 Cr⁵¹, die keinem Therapieversuch zugeführt werden konnte.



Nur 5 Patienten mit nachgewiesener Verkürzung für T/2 Cr⁵¹ konnten der vorgesehenen Therapie und einem Kontrolltest zugeführt werden. Es waren dies eine congenitale hämolytische Anämie (H.Sch.), 2 Anämien bei Lebercirrhose (F.H. und P.O.), eine Anämie bei chronischer Nephritis (S.P.) und um eine bei metastasierendem Carcinom mit unklarem Primärtumor (P.H.).

Diese Patienten erhielten versuchsweise Vitamin B₁₂ in hoher Dosierung. Bis auf die Nephropathie bekam jeder Patient insgesamt 10 000 Gamma i. m. in Einzeldosen von 1 000 Gamma Cyano-Cobalamin, zunächst zwei mal wöchentlich eine Injektion. Sobald 6 000 Gamma appliziert worden waren, wurden die restlichen 4 000 Gamma in wöchentlichen Abständen gegeben. Der Patient mit der Nephritis erhielt die Depot-Form des Vitamin B₁₂ als Hydroxo-Cobalamin, insgesamt aber nur 5 000 Gamma in Einzeldosen von 500 Gamma, Verteilungsmodus entsprechend oben.

Kurz nach Beendigung der Vitamin-B₁₂-Medikation wurde bei diesen Patienten ein zweiter Chromtest durchgeführt, so daß sich jeder Versuch etwa über 1/4 Jahr hinzog.

Nunmehr soll auf die klinische Symptomatik der 5 therapierten Fälle eingegangen werden:

Paul H. (Aufnahme Nr. 1351/61), 83 Jahre, aufgenommen am 16.3.1961 wegen einer Anämie und Herzinsuffizienz bei Verdacht auf Neoplasma. Rotes Blutbild: Erythrocyten 2,4 Mill., Hämoglobin 7,7 g%, Hb_E 30, Reticulocyten 18 ‰. Weißes Blutbild und Thrombocyten waren unauffällig, der Eisenspiegel betrug 82,6 Gamma%.

Wegen einer mit 7,0 BE erhöhten sauren Serumphosphatase, röntgenologisch nachgewiesenen osteolytischen Herden in den Schenkelhälsen und osteoplastischen Verdichtungen in der LWS wurde trotz eines unauffälligen Tastbefundes ein Prostata-Carcinom angenommen, da überdies bei einer Punktion eines Dornfortsatzes im Bereich der LWS eine Knochen-

mark-Carcinose nachgewiesen wurde. Der Patient erhielt daraufhin Honvan, die Anämie war bereits vorher mit peroralen Eisengaben angegangen worden. Bis zum Beginn des ersten Radiochromtestes am 17.4. hatte der Patient 10 Injektionen von je 0,5 g Diaethyldioxystilbendiphosphat (Honvan) erhalten. Er hat es während der ganzen Testzeit bis zur Beendigung des zweiten Radiochromtestes, zuletzt in der Dosierung von zwei mal wöchentlich 0,5 g, weiterbekommen. Die perorale Eisenmedikation wurde bis zur Beendigung des ersten Radiochromtestes fortgesetzt. Das rote Blutbild ist während der ganzen Zeit im wesentlichen konstant geblieben, auch unter und nach der B_{12} -Medikation.

Das Ergebnis des ersten Radiochromtestes brachte eine deutlich verkürzte Erythrocyten-Lebensdauer. Der Wert für $T/2 \text{ Cr}^{51}$ lag bei 12 Tagen. Bei dieser recht beträchtlichen Hämolyse war der Bilirubinspiegel im Serum mit 0,72 mg% (direktes negativ) nur mäßig erhöht. Die leichte Reticulocytose hatte auch nach der B_{12} -Medikation und der daraufhin nachgewiesenen Normalisierung der Erythrocyten-Lebensdauer am 9.6. ($T/2 \text{ Cr}^{51} = 32$ Tage) nicht ab-, sondern eher zugenommen.

Zu bemerken ist noch, daß bei diesem Patienten, der wegen einer Pneumonie im selben Jahr erneut zur Aufnahme kam und verstarb, bei der Sektion ein Prostata-Carcinom nicht nachgewiesen werden konnte.

Bei dem Patienten Paul O., Aufn. Nr. zuletzt 534/61, 53 Jahre alt, handelt es sich um eine splenomegale Markhemmung bei etwa seit 10 Jahren bekannter chronischer Hepatitis mit Übergang in Cirrhose nach chronischer Osteomyelitis auf Grund von Granatsplitterverletzungen im Jahre 1945. Meist bestand bei dem Patienten eine hypochrome Anämie wechselnden Ausmaßes mit deutlicher Leukopenie. Die Eisenspiegel im Serum schwankten zwischen 24 Gamma% (Dez. 1958) und 174 Gamma% (Okt. 1960). Vor Beginn des ersten Radiochromtestes, der stationär eingeleitet wurde, ergab das Blutbild folgende Werte: Erythrocyten 4,2 Mill., Hb 12,2 g%, Hb_E 29,

Reticulocyten 9 ‰; Leukocyten 2 300 bei im wesentlichen unauffälligem Differentialblutbild; Thrombocyten 42 000. Der Eisenspiegel im Serum lag zu dieser Zeit bei 174 Gamma%. Gegen Ende des ersten Radiochromtestes war das rote Blutbild auf 3,46 Mill. Ery bei einem Hb von 9,7 g% und einem Hb_E von 28 abgesunken. Der Patient hatte inzwischen einen unklaren fieberhaften Infekt durchgemacht, der nach Tetracyclinbehandlung rasch abgeklungen war.

Die Zeit für T/2 Cr⁵¹ betrug 19 Tage. Nach insgesamt 10 000 Gamma Cyano-Cobalamin, in der o. a. Weise verabfolgt, wurde ein zweiter Radiochromtest durchgeführt. Dieser ergab eine deutliche Verlängerung von T/2 Cr⁵¹ gegenüber dem ersten Chromtest um 6 Tage. Die Erythrocytenzahlen waren zu Beginn des zweiten Testes mit 4,3 Mill. unverändert gegenüber der Zeit zu Beginn des ersten Testes. Ca. 14 Tage nach Beginn des zweiten Testes wurde der Patient wegen einer Pneumonie stationär aufgenommen. Jetzt war das rote Blutbild auf 3,25 Mill. Ery abgesunken bei einem Hb von 9,2 g% und einem Hb_E von 28. Der Eisenspiegel lag zu dieser Zeit bei 38 Gamma%.

Bei der Patientin Frieda H., Aufn. Nr. 133/62, 60 Jahre handelte es sich ebenfalls um eine Anämie bei Lebercirrhose mit Ascites ohne nachweisbare Vergrößerung der Milz bei Zustand nach Magenresektion. Der erste Test begann etwa drei Monate nach stationärer Aufnahme. Die Patientin war zu diesem Zeitpunkt bereits nacheinander mit Ferro-Folsan (Eisenspiegel i. S. vorher 56 Gamma%), Vitamin B₁₂ und Kobalt wegen ihrer Anämie behandelt worden, ohne daß es zu einer Besserung des Blutbildes gekommen wäre. Sowohl unter Ferro-Folsan als auch unter Vitamin B₁₂ (das aber zu dieser Zeit in einer niedrigeren als der Versuchsdosierung, nämlich 2-tägig 60 Gamma, insgesamt 300 Gamma, gegeben wurde), kam es zu einem Anstieg der Reticulocyten bis zu ca. 30 ‰, ohne daß eine andere Ursache dafür erkennbar gewesen wäre. Beim Umsetzen von B₁₂ auf Kobalt bestand

noch eine leichte Reticulocytose von 32 ‰, die sich unter täglichen Injektionen von 5 ccm Kobaltin forte noch eine zeitlang hielt und dann abklang. Wie erwähnt, kam es hierbei zu keiner Besserung der Blutbilder. Klinische Hämolysezeichen oder ein Anhalt für eine Blutung bestanden nicht. Der Coombstest war negativ, das Bilirubin nicht vermehrt, allerdings das Urobilinogen im Harn. Das letztere aber auch zu einer Zeit, in der keine Reticulocytose bestand. Die osmotische Resistenz der Ery war normal: Beginn der Hämolyse bei 0,42 % NaCl; komplett bei 0,30 % NaCl.

Zu bemerken ist noch, daß es zu dem eben erwähnten mäßigen, aber deutlichen Anstieg der Reticulocyten auf 32 ‰ nach B₁₂-Medikation kam, obwohl der B₁₂-Spiegel im Serum mit 0,91 milligramm/ccm normal war (Lactobazillus Leichmannii, Institut für Gärungsgewerbe, Berlin N 65).

Die Erythrocyten-Lebensdauerbestimmung mittels Radiochromtest ergab nun einen Wert für T/2 Cr⁵¹ von 19 Tagen und war somit deutlich verkürzt. Nach der Verabfolgung von 10 000 Gamma Vitamin B₁₂ in der eingangs dieses Abschnittes angegebenen Form trat eine Normalisierung des Wertes für T/2 Cr⁵¹ ein, es wurde jetzt ein Wert von 27 Tagen bestimmt. Trotzdem war das rote Blutbild unverändert geblieben.

Bei dem Patienten Hans Sch., Aufn.-Nr. 2664/59, 45 Jahre alt, handelte es sich um einen seit Jahren bekannten angeborenen hämolytischen Ikterus mit Verminderung der osmotischen Resistenz der Erythrocyten, Vermehrung der Gallenfarbstoffe, Reticulocytose, und negativem Coombstest. Der Patient stand in Kontrolle der hämatologischen Ambulanz unseres Hauses. Die Erythrocytenzahlen schwankten zwischen 3,3 und 4,3 Mill. bei Hb-Werten zwischen 67 % und 92 % und einem Färbeindex um 1,0.

Zu Beginn des ersten Radiochromtestes zeigte das rote Blutbild folgende Werte: Ery 3,3 Mill., Hb 11,2 g%, Hb_E 34, Reticulocyten 61 ‰. Nach Beendigung der eingangs beschriebenen B₁₂-Medikation waren die Erythrocyten auf 4,0 Mill. angestiegen. Der Wert für T/2 Cr⁵¹ war beim zweiten Chromtest gegenüber dem ersten um 3 Tage verlängert (1. Test: 9 Tage; 2. Test: 12 Tage).

Patient Siegbert P., Aufn.-Nr. 5642/62, 27 Jahre. Es handelte sich um eine seit 1956 bekannte chronische Nephritis. Die Aufnahme erfolgte wegen einer Anämie und eines dekompensierten Hochdrucks mit Oedemen. Das Blutbild zeigte folgende Werte: Ery 2,2 Mill., Hb 6,4 g%, Reticulocyten 13 %; Leukocyten 6 800 bei im ganzen unauffälligem Differentialblutbild; Thrombocyten 127 000. Im Harn-Sediment sah man Erythrocyten, Leukocyten und granulierte Zylinder, es bestand eine Albuminurie um 5 %. Die Rest-N-Werte lagen um 100 mg%, der Kreatininspiegel betrug 8,9 mg%. Am Augenhintergrund sah man eine Retinopathia angiospastica. Der Coombs-test war positiv, die Untersuchung auf Kälteagglutinine verlief negativ. Die osmotische Resistenz der Erythrocyten war vermindert (Beginn 0,54 % NaCl, komplett 0,38 % NaCl), der Eisenspiegel im Serum war 31,2 Gamma%.

Ca. 5 Wochen nach Beginn der stationären Behandlung, in der der Patient neben Herzglykosiden und Purinkörpern insgesamt 1 000 mg Primobolan - verteilt über 10 Einzeldosen - und Eisen per os erhalten hatte, begann der erste Radiochromtest. Die roten Blutbildwerte betrugen zu dieser Zeit: Ery 1,82 Mill., Hb 4,3 g%, Hb_E 23, Reticulocyten 10 %. Für T/2 Cr⁵¹ bei diesem ersten Radiochromtest wurde ein Wert von 19 Tagen ermittelt. Der Patient erhielt dann die beschriebene B₁₂-Medikation, hier allerdings in der Depot-Form mit insgesamt 5 000 Gamma Hydroxo-Cobalamin. Außerdem erhielt er ca. 1 Woche nach Beendigung des Testes aus klinischen Gründen eine Infusion eines Erythrocyten-Sedimentes von ca. 300 ccm. Diese Transfusion lag 31 Tage vor Beginn des zweiten Chromtestes. Die roten Blutbildwerte vor der Erythrocyten-Transfusion schwankten zwischen 1,61 und 1,82 Mill. Erythrocyten bei Hb-Werten zwischen 4,3 und 5,3 g% und sich daraus ergebenden Hb_E-Werten zwischen 32 und 23. Das rote Blutbild am Morgen vor der Transfusion betrug: Ery 1,63 Mill., Hb 5,3 g%, Hb_E 30, Reticulocyten 13 %. Der Patient hatte zu dieser Zeit bereits 2 mal 500 Gamma Hydroxo-Cobalamin erhalten. In den der Transfusion folgenden 3 Wochen blieb das rote Blutbild mit mäßig gebesserten Werten um 1,97 Mill. Erythrocyten, 5,9 g% Hb und einem Hb_E von 29 ziemlich konstant, um dann etwa in der

vierten Woche nach der Transfusion und der zehnten Injektion von jeweils 500 Gamma B₁₂ langsam mäßig anzusteigen. Die Werte bei Beendigung des zweiten Radiochromtestes betrugen: Ery 2,33 Mill., Hb 6,3 g%, Hb_E 27, Reticulocyten 6 %o.

Der Wert für T/2 Cr⁵¹ ergab mit 32 Tagen gegenüber der Zeit für T/2 Cr⁵¹ beim ersten Test eine Verlängerung von 13 Tagen.

3. Beschreibung und Darstellung der erhaltenen Kurven

Es sollen nun die gemessenen und errechneten Werte und die daraus erhaltenen Kurvenverläufe für die einzelnen Patienten angegeben werden.

Paul H., Aufn.-Nr. 1351/61

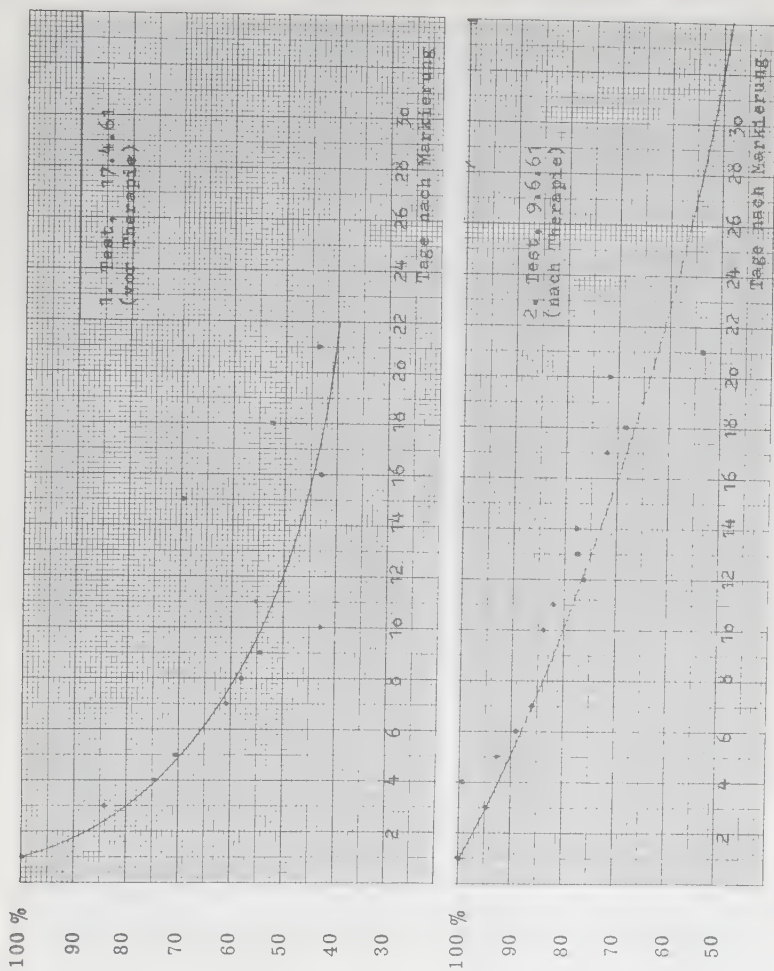
1. Test (vor Therapie)

Röhr. Nr.	Entn. Dat.	Tage nach Mark.	gemess. Impul- se/Min.	Häma- to- krit	Hämato- krit 26=100	nach H. krit korr. Imp./M.	prozent. Abfall d. Imp. / Min.
1	18.4.	1	475	26 %	100 %	475	100 %
2	20.4.	3	400	26	100	400	84,2
3	21.4.	4	375	27,5	105,7	353,7	74,4
4	22.4.	5	404	30,5	117,3	334,1	70,3
5	23.4.	6	360	-	-	-	-
6	24.4.	7	396	33	126,9	289,5	60,9
7	25.4.	8	358	32	123	275,6	58
8	26.4.	9	361	33,5	128,8	259,2	54,5
9	27.4.	10	286	33,5	128,8	203,6	42,8
10	28.4.	11	285	28	107,7	263,1	55,3
11	29.4.	12	297	-	-	-	-
12	2.5.	15	332	26	100	332	69,8
13	3.5.	16	280	33	126,9	204,7	43
14	5.5.	18	254	26,5	101,9	249,1	52,4
15	8.5.	21	255	31,5	118,4	208	43,7

2. Test (nach Therapie)

Röhr. Nr.	Entn. Dat.	Tage nach Mark.	gemess. Impul- se/Min.	Häma- to- krit	Hämato- krit 29=100	nach H. krit korr. Imp./M.	prozent. Abfall d. Imp. / Min.
1	10.6.	1	1 069	29 %	100 %	1 069	100 %
2	12.6.	3	981	28	96,5	1 014,3	94,8
3	13.6.	4	981	26,5	91,4	1 065,3	99,6
4	14.6.	5	991	29	100	991	92,7
5	15.6.	6	985	30	103,4	951,5	89
6	16.6.	7	988	31	106,9	919,8	86
7	19.6.	10	791	25	86,2	900,2	84,1
8	20.6.	11	836	27,5	94,8	879,4	82,2
9	21.6.	12	899	32	110,3	816,4	76,3
10	22.6.	13	752	24,5	84,5	828,5	77,5
11	23.6.	14	754	26	89,7	831,6	77,7
12	26.6.	17	786	29,5	101,7	772,7	72,2
13	27.6.	18	665	26	89,7	733,5	68,6
14	29.6.	20	717	27	93,1	766,4	71,7
15	30.6.	21	637	32	110,3	571,4	53,4

Kurven aus den Werten der Erythrocyten-Lebensdauer-
bestimmung des Patienten Paul H., vor und nach Therapie



Patient Paul O., Aufn.-Nr. 534/1961

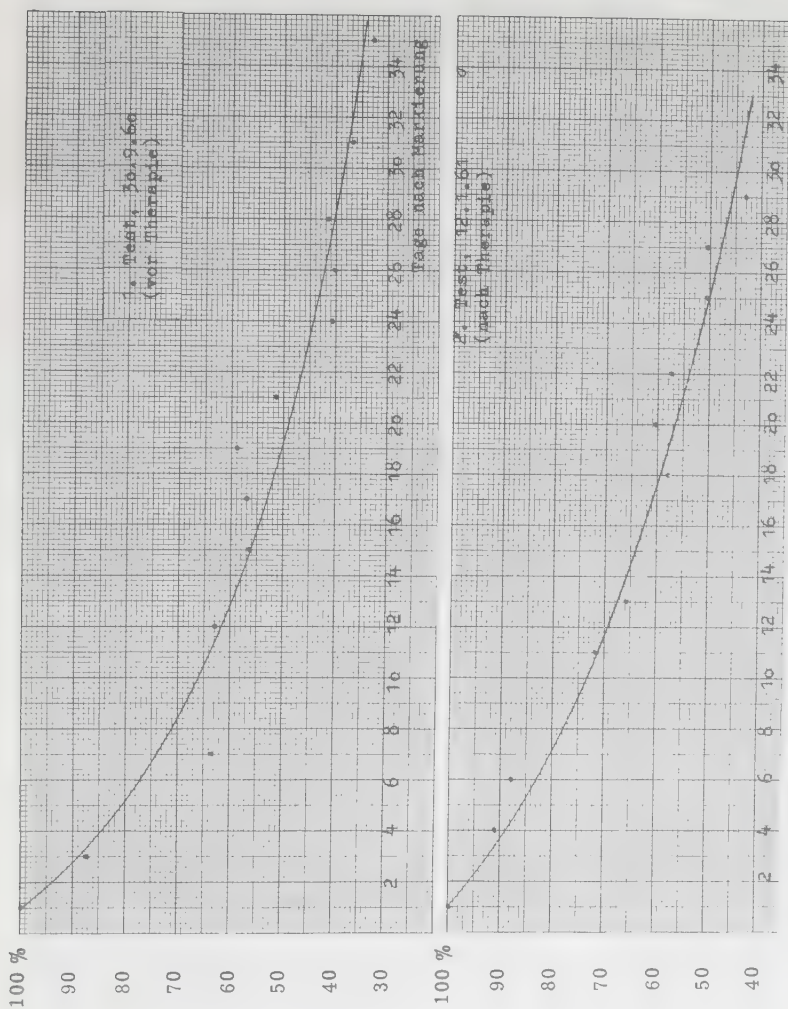
1. Test (vor Therapie)

Röhr. Nr.	Entn. Dat.	Tage nach Mark.	gemess. Impulse /Min.	Häma- to- krit	Häma- tokrit 35=100	nach H. krit korr. Imp/M.	prozent. Abfall d. Impulse /Min.
1	1.10.	1	636	34 %	97,1 %	654,4	100 %
2	3.10.	3	541	33	94,3	571,8	87,3
3	5.10.	5	501	-	-	-	-
4	7.10.	7	415	35	100	415	63,4
5	12.10.	12	401	34	97,1	412,6	63
6	15.10.	15	380	36	102,8	369,4	56,4
7	17.10.	17	373	35	100	373	57
8	19.10.	19	346	36	102,8	336,4	59
9	21.10.	21	303	31	88,6	337,5	51,6
10	24.10.	24	274	36	102,8	266,4	40,7
11	26.10.	26	271	36	102,8	263,8	40,3
12	28.10.	28	237	30	85,7	270,9	41,4
13	31.10.	31	222	32	91,4	241	36,8
14	2.11.	33	253	-	-	-	-
15	4.11.	35	214	35	100	214	32,7

2. Test (nach Therapie)

Röhr. Nr.	Entn. Dat.	Tage nach Mark.	gemess. Impulse /Min.	Häma- to- krit	Häma- tokrit 35=100	nach H. krit korr. Imp/M.	prozent. Abfall d. Impulse /Min.
1	13.1.	1	752	35 %	100	752	100
2	16.1.	4	694	35,5	101,4	684,3	91
3	18.1.	6	661	35	100	661	87,9
4	23.1.	11	539	35	100	539	71,7
5	25.1.	13	502	35,5	101,4	495	65,8
6	27.1.	15	403	-	-	-	-
7	30.1.	18	401	32	91,4	435,5	57,9
8	1.2.	20	387	29	82,8	453,5	60,3
9	3.2.	22	377	30	85,7	430,9	57,3
10	6.2.	25	313	27,5	78,5	380,3	50,5
11	8.2.	27	310	27	77,1	380,9	50,6
12	10.2.	29	255	25,5	72,8	324,4	43,1

Kurven aus den Werten der Erythrocyten-Lebensdauer-
bestimmung des Patienten Paul O. vor und nach Therapie



Patientin Frieda H., Aufn.-Nr. 133/62

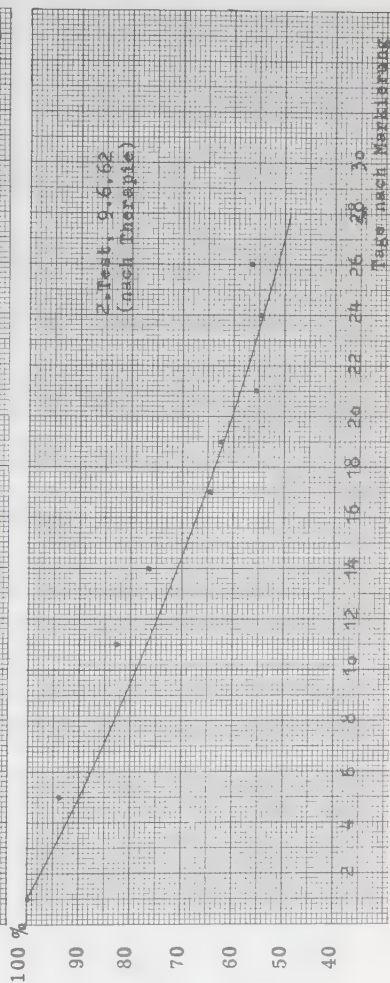
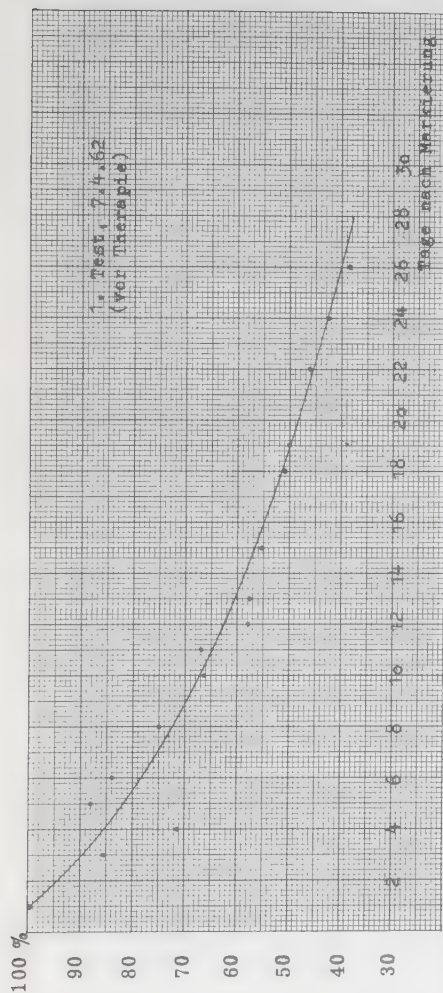
1. Test (vor Therapie)

Röhr. Nr.	Entn. Dat.	Tage nach Mark.	gemess. Impulse /Min.	Häma- to- krit	Hämato- krit 28=100	nach H. krit korr. Imp./M.	prozent. Abfall d. Imp. /Min.
1	7.4.	1	865	28 %	100 %	865	100 %
2	9.4.	3	725	27,5	98,2	738	85,3
3	10.4.	4	689	30,5	109	627	72,5
4	11.4.	5	731	27	96,4	757	87,5
5	12.4.	6	678	26	92,9	726	84
6	13.4.	7	605	-	-	-	-
7	14.4.	8	626	27	96,4	648	75
8	15.4.	9	605	-	-	-	-
9	16.4.	10	574	28	100	574	66,4
10	17.4.	11	561	27	96,4	581	67,2
11	18.4.	12	634	34	121	501	58
12	19.4.	13	538	30	107	500	57,8
13	21.4.	15	474	27,5	98,2	482	55,7
14	22.4.	16	505	-	-	-	-
15	24.4.	18	474	30	107	441	51
16	25.4.	19	419	27	96,4	434	50,2
17	28.4.	22	414	29	103,5	400	46,2
18	30.4.	24	398	30	107	370	42,8
19	2.5.	26	332	28	100	332	38,4

2. Test (nach Therapie)

Röhr. Nr.	Entn. Dat.	Tage nach Mark.	gemess. Impulse /Min.	Häma- to- krit	Hämato- krit 28=100	nach H. krit korr. Imp./M.	prozent. Abfall d. Imp. /Min.
1	9.6.	1	1646	32,5 %	116,1 %	1381	100 %
2	12.6.	4	1465	28,5	100,2	1462,1	105,8
3	13.6.	5	1345	29	103,6	1296,6	93,8
4	18.6.	10	1149	-	-	-	-
5	19.6.	11	1106	27	96,4	1145,8	82,9
6	22.6.	14	1055	28	100	1055	76,4
7	25.6.	17	925	29	103,6	891,7	64,6
8	27.6.	19	845	27,5	98,2	860,2	62,3
9	29.6.	21	810	29,5	105,4	766,3	55,5
10	2.7.	24	759	28	100	759	54,9
11	4.7.	26	752	27	96,4	779	56,4

Kurven aus den Werten der Erythrocyten-Lebensdauerbestimmung der Patientin Frieda H. vor und nach der Therapie



Patient Hans Sch., Aufn.-Nr. 2664/59

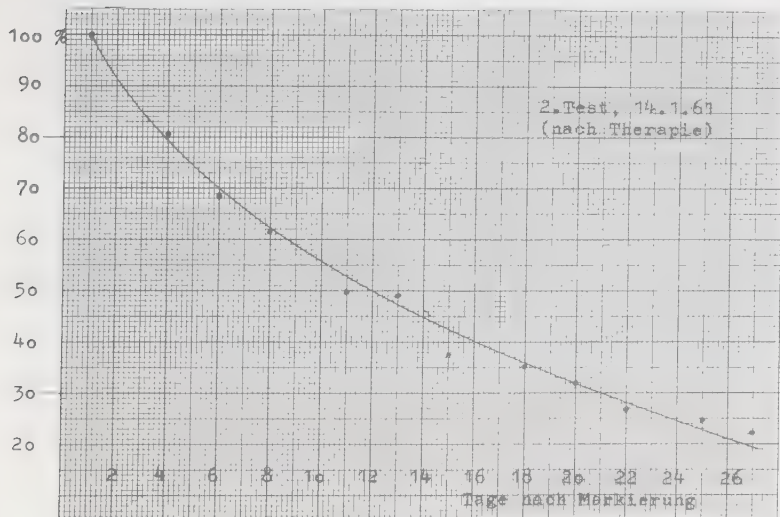
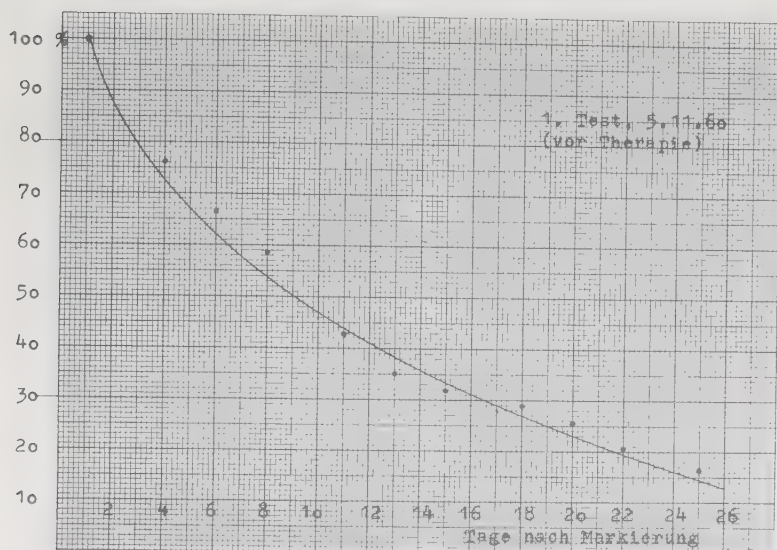
1. Test (vor Therapie)

Röhr. Nr.	Entn. Dat.	Tage nach Mark.	gemess. Impulse /Min.	Häma- to- krit	Hämato- krit 30=100	nach H. krit korr. Imp. /M.	prozent. Abfall d. Imp. / Min.
1	5.11.	1	455	30 %	100%	455	100 %
2	8.11.	4	346	30	100	346	76
3	10.11.	6	314	31	103,3	303,7	66,7
4	12.11.	8	250	28	93,3	266,7	58,6
5	15.11.	11	195	30	100	195	42,8
6	17.11.	13	160	30	100	160	35,2
7	19.11.	15	150	31	103,3	145,1	31,9
8	22.11.	18	131	30	100	131	28,8
9	24.11.	20	117	30	100	117	25,7
10	26.11.	22	94	30	100	94	20,6
11	29.11.	25	80	32	106,7	74,7	16,4

2. Test (nach Therapie)

Röhr. Nr.	Entn. Dat.	Tage nach Mark.	gemess. Impulse /Min.	Häma- to- krit	Hämato- krit 30=100	nach H. krit korr. Imp. /M.	prozent. Abfall d. Imp. / Min.
1	14.1.	1	363	31 %	103,3%	351,1	100 %
2	17.1.	4	315	33	110	283,5	80,7
3	19.1.	6	249	31	103,3	240,8	68,6
4	21.1.	8	223	31	103,3	215,7	61,4
5	24.1.	11	175	30	100	175	49,8
6	26.1.	13	169	29,5	98,3	171,9	49
7	28.1.	15	132	30	100	132	37,6
8	31.1.	18	123	30	100	123	35
9	2.2.	20	107	28,5	95	112,3	32
10	4.2.	22	94	30	100	94	26,8
11	7.2.	25	84	29	96,7	86,7	24,7
12	9.2.	27	78	30	100	78	22,2

Kurven aus den Werten der Erythrocyten-Lebensdauerbestimmung des Patienten Hans Sch. vor und nach Therapie



Patient Siegbert P., Aufn.-Nr. 5642/62

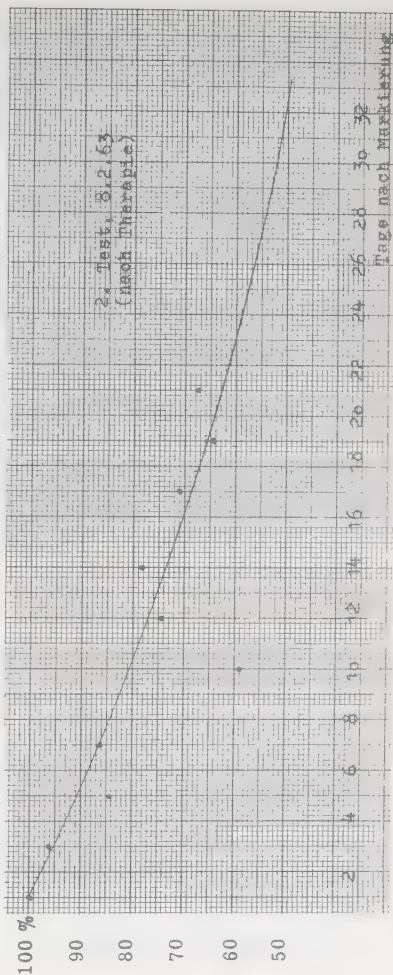
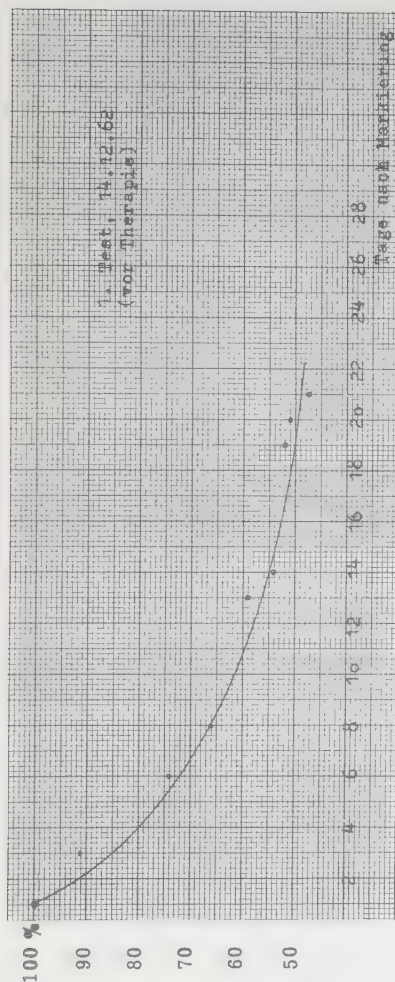
1. Test (vor Therapie)

Röhr. Nr.	Entn. Dat.	Tage nach Mark.	gemess. Impulse /Min.	Häma- to- krit	Hämato- krit 18,5=100	nach H. krit. korr. Imp/M.	prozent. Abfall der Imp./M.
1	15.12.	1	705	17 %	91,9 %	762,1	100 %
2	17.12.	3	628	16,5	89,2	695,8	91,3
3	20.12.	6	524	17	91,9	565,4	74,2
4	22.12.	8	506	18,5	100	506	66,4
5	27.12.	13	477	19,5	105,4	451,3	59,2
6	28.12.	14	414	18,5	100	414	54,3
7	2.1.	19	401	18,5	100	401	52,6
8	3.1.	20	372	17,5	94,6	392	51,4
9	4.1.	21	355	18	97,3	364,6	47,8

2. Test (nach Therapie)

Röhr. Nr.	Entn. Dat.	Tage nach Mark.	gemess. Impulse /Min.	Häma- to- krit	Hämato- krit 23=100	nach H. krit. korr. Imp/M	prozent. Abfall der Imp/M.
1	9.2.	1	784	23 %	100 %	784	100 %
2	11.2.	3	771	23,5	102,2	754,1	96,2
3	13.2.	5	694	24	104,3	664,2	84,7
4	15.2.	7	680	23	100	680	86,7
5	18.2.	10	625	29	126,1	461,9	58,9
6	20.2.	12	572	22,5	97,8	584,5	74,5
7	22.2.	14	543	20	86,9	614,1	78,3
8	25.2.	17	512	21	91,3	556,5	71
9	27.2.	19	465	21	91,3	505,4	64,4
10	1.3.	21	468	20	86,9	529,3	67,5

Kurven aus den Werten der Erythrocyten-Lebensdauerbestimmung des Patienten Siegbert P. vor und nach Therapie

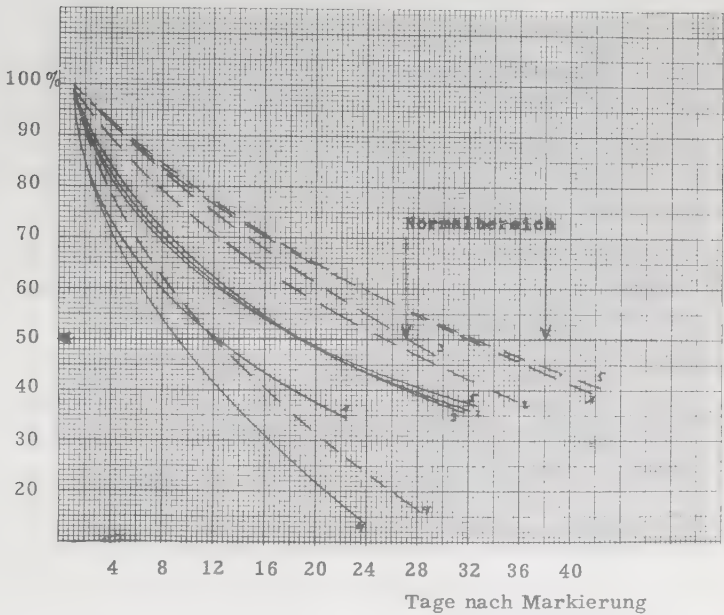


4. Zusammenstellung der Ergebnisse und Kurvenübersichten
der mit Vitamin B₁₂ behandelten Patienten

	T/2 Cr ⁵¹		
	vor Therapie	nach Therapie	Verlängerung um Tage
Paul H., 83 Jahre, Verdacht auf metasta- sierendes Prostata- Carcinom	12	32	20
Paul O., 51 Jahre, splenomegale Markhemmung bei chronischer Hepatitis mit Übergang in Cirrhose	19	25	6
Frieda H., 60 Jahre, Cirrhosis hepatis mit Ascites, keine Milzver- größerung nachweisbar	19	27	8
Hans Sch., 46 Jahre, kongenitaler hämolyti- scher Ikterus	9	12	3
Siegbert P., 27 Jahre, Chronische Nephritis	19	32	13

Die Prüfung der Verlängerungen von T/2 Cr⁵¹ auf Signifikanz der Unterschiede gegen Null mit dem t-Test ergibt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 2,5 %. Die in der obigen Tabelle wiedergegebenen Ergebnisse sind somit deutlich signifikant.

Kurvenübersicht der B₁₂-Fälle vor und nach Therapie



ausgezogene Kurven: vor Therapie

gestrichelte Kurven: nach Therapie

1 Paul H.

3 Frieda H.

5 Siebert P.

2 Paul O.

4 Hans Sch.

Die Kurve von Hans Sch. (kongenitaler hämolytischer Ikterus) bleibt zwar auch nach Therapie noch weit im pathologischen Bereich, ist gegenüber der Kurve vor Therapie aber doch deutlich angehoben.

D. Diskussion

Bei den 5 Patienten mit deutlich verkürzter Erythrocyten-Lebensdauer, die Vitamin B₁₂ erhalten hatten, war die Grundkrankheit, deretwegen die Patienten in klinischer Behandlung waren, und die die hämolytische Anämie im Gefolge hatte, eine ganz verschiedene. Inwieweit der Mechanismus der verstärkten Hämolyse in allen diesen Fällen trotzdem der gleiche war, muß zunächst dahingestellt bleiben. Auffallend ist, daß es in jedem dieser Fälle unter der beschriebenen B₁₂-Medikation zu einer deutlichen Verlängerung der Erythrocyten-Lebensdauer kam. Es muß zunächst noch offen bleiben, wo der Angriffspunkt des Vitamin B₁₂ zu suchen ist. Um zu diesen Fragen Stellung nehmen zu können, soll noch auf die überhaupt in Frage kommenden Ursachen einer verkürzten Lebensdauer der Erythrocyten, auf den allgemeinen Mechanismus der Hämolyse und auf einige bisher bekannte, die Lebensdauer der Erythrocyten verlängernde Faktoren eingegangen werden. Zunächst sind jedoch der Kurvenverlauf beim Radiochromtest und die ihn beeinflussenden Faktoren zu erörtern.

1. Deutung des Kurvenverlaufs beim Radiochromtest

Trägt man die Werte des prozentualen Abfalls der Radioaktivität des Blutes in ein doppelt lineares Koordinatensystem ein, so erhält man im Gegensatz zu den nach ASHBY ermittelten Werten keine Gerade, sondern eine Kurve. Würde der Abfall der Radioaktivität des Blutes lediglich von der Absterbefrequenz der Erythrocyten abhängig sein, so würden die Werte - wie es nach den klinischen Erfahrungen der ASHBY-Methode der Fall ist - eine Gerade ergeben. Als mögliche Ursache für die geschilderte Beeinflussung des Kurvenverlaufs schien sich zunächst die von EBAUGH, EMMERSON und ROSS bzw. von NECHELES, WEINSTEIN und LE ROY angegebene Chromelution aus den Erythrocyten von täglich ca. 1 % anzubieten. MOLLISSON (1956) konnte jedoch zeigen, daß eine rechnerische Korrektur entsprechend der angegebenen Chromelution keine reine Absterbekurve ergibt. Das ist gar nicht so erstaunlich in Anbetracht der Tatsache, daß die Chromelution durchaus keine konstante Größe zu sein braucht und teilweise sogar eine

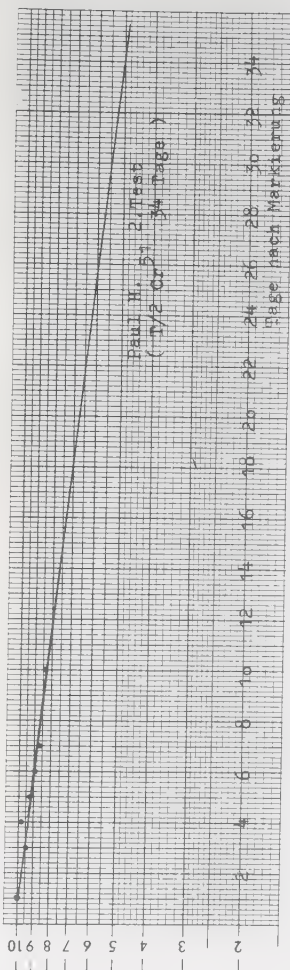
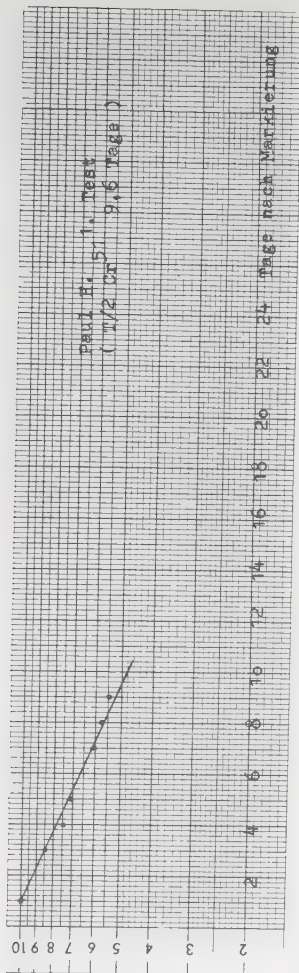
tägliche Elutionsbreite von 0,62 bis 2,27 % bei verschiedenen Patienten und Schwankungen zwischen 0,75 und 1,07 % bei demselben Patienten angegeben werden (CLINE and BERLIN 1963). Überdies wäre daran zu denken, daß sich pathologisch veränderte Erythrocyten bezüglich der Chromhaftung anders verhalten als normale (BERLIN, LAWRENCE and ELMLIN-CER). Außerdem wird immer noch eine stärkere Affinität des Chroms zu verschiedenen Altersstufen der Erythrocyten diskutiert (WALTER, BIERMANN and SASS). Der Kurvenverlauf ist also nicht ohne weiteres als das Resultat einer linearen (entsprechend der Absterbefrequenz) und einer exponentiellen Funktion (entsprechend dem Chromverlust) aufzufassen. Dies ist insofern auch von praktischer Bedeutung, als zur Abkürzung des für klinische Verhältnisse recht lange dauernden Radiochromtestes vorgeschlagen wurde, die Werte in ein semilogarithmisches Koordinatensystem einzutragen; es sollte sich dabei eine Gerade ergeben (JANDL, GREENBERG, YONEMOTO and CASTLE). Werden nun an einigen wenigen Tagen hintereinander Blutproben entnommen, so könnte die durch die erhaltenen Werte gelegte Gerade bis zur 50%-Linie verlängert werden und auf diese Weise der Wert für $T/2 \text{ Cr}^{51}$ ermittelt werden. Schon vom Mathematischen her ist eine Bestimmung der Erythrocyten-Lebensdauer auf semilogarithmischem Papier als lineare Interpolation stets ungenauer als eine solche von höherer Ordnung. Wenn bei diesem Verfahren sogar extrapoliert werden muß, so können beträchtliche Unterschiede zur konventionellen Methode auftreten.

So sehen wir bei Übertragung der Werte etwa der ersten 10 Tage unserer Radiochromteste auf semilogarithmisches Papier deutliche Änderungen für $T/2 \text{ Cr}^{51}$ gegenüber den Werten, die nach der üblichen Methode auf doppelt linearem Koordinatensystem erhalten wurden. Auch DONOHUE und Mitarbeiter, die eine Umrechnungstabelle für $T/2 \text{ Cr}^{51}$ auf tatsächliche Tage Erythrocyten-Lebensdauer angegeben haben, erwähnen, daß eine Übertragung auf ein semilogarithmisches Koordinatensystem nicht immer ohne weiteres möglich ist und lassen diese Tabelle ausdrücklich nur für die Kurven gelten,

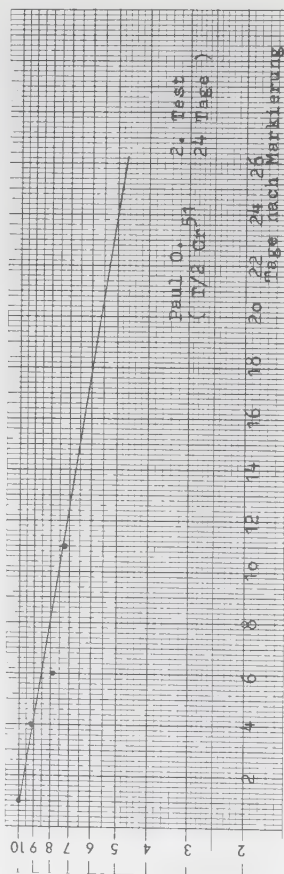
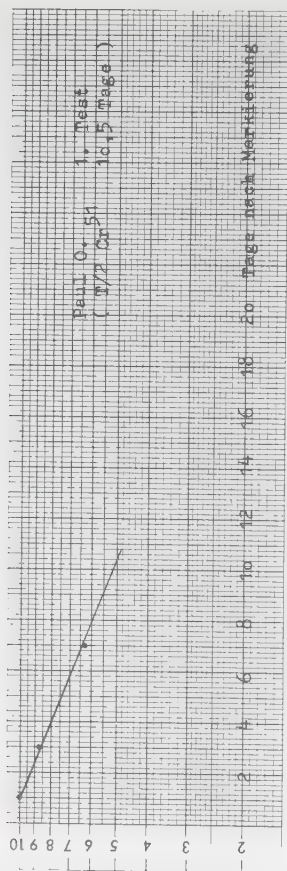
die hierbei eine Gerade ergeben. Bei den Übertragungen unserer Kurven auf halblogarithmisches Papier fällt auf, daß $T/2 \text{ Cr}^{51}$ bei den Testen vor Therapie deutlich gegenüber den nach der Normalmethode ermittelten Werten verkürzt ist und die Werte der zweiten Teste - also nach Therapie, als eine Verlängerung von $T/2 \text{ Cr}^{51}$ eingetreten war - teilweise noch höher liegen gegenüber denen der Normalmethode. Dies mag damit zusammenhängen, daß der in den ersten Tagen nach Erythrocytenmarkierung verstärkte Abfall der Radioaktivität des Blutes, der sich in einer stärkeren Krümmung des Anfangsteils der Kurven ausdrückt und bei verstärkter Hämolyse besonders ausgeprägt ist, bei Verwendung nur der Werte der ersten 10 Tage stärker zum Ausdruck kommt. Da nun unsere Normalkurven nach der Therapie gerade im Anfangsteil weniger stark gekrümmt sind als vorher (was indirekt wieder auf eine weniger starke Erythrocytenzerstörung schließen läßt), ist diese Änderung bei Übertragung auf ein semilogarithmisches System nach Durchziehen einer Geraden besonders deutlich.

Zur besseren Übersicht sollen nach Darstellung der Geraden die Werte für $T/2 \text{ Cr}^{51}$ der Radiochromteste bei Anwendung des doppelt linearen und des semilogarithmischen Systems gegenübergestellt werden.

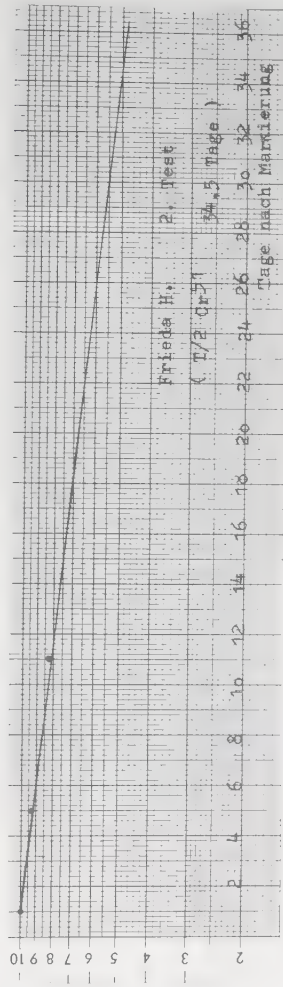
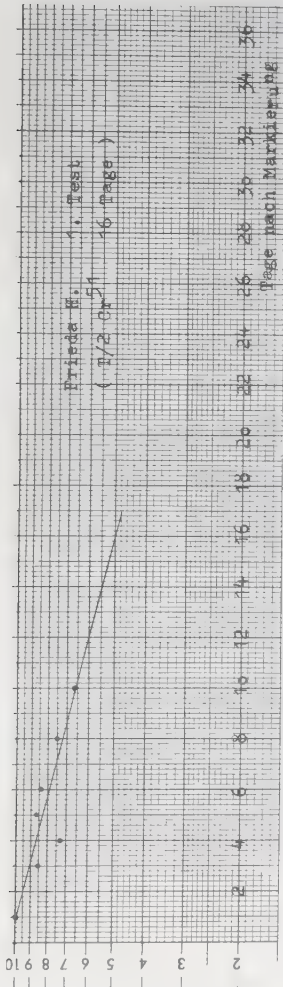
Gerade aus den Werten der Erythrocyten-Lebensdauerbestimmung des Patienten Paul H. vor und nach Therapie.



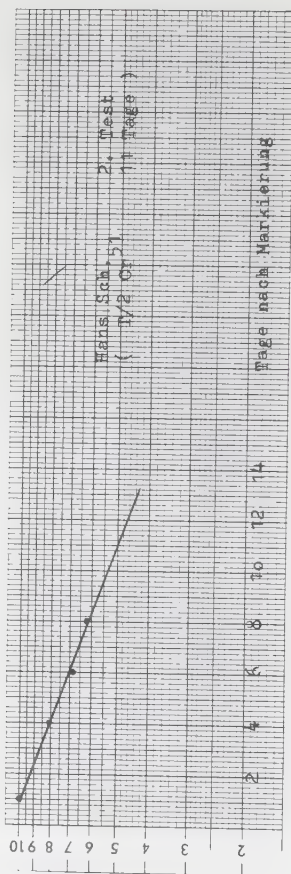
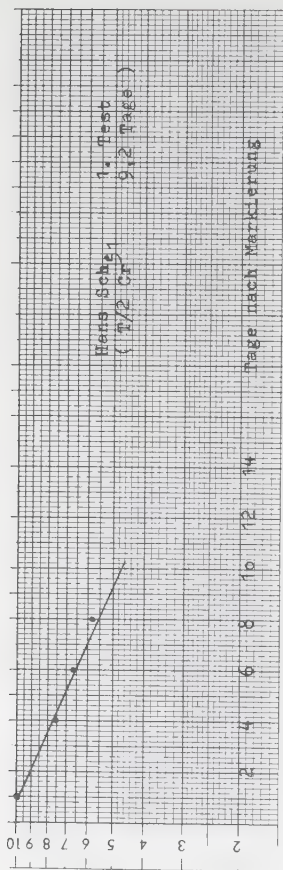
Gerade aus den Werten der Erythrocyten-Lebensdauerbestimmung des Patienten Paul O.
vor und nach Therapie.



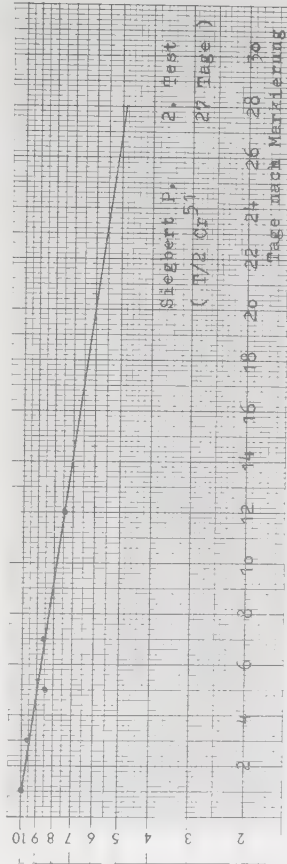
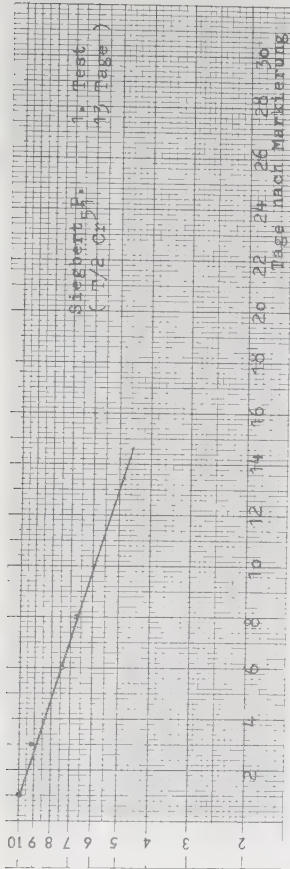
Gerade aus den Werten der Erythrocyten-Lebensdauerbestimmung der Patientin Frieda H. vor und nach Therapie.



Gerade aus den Werten der Erythrocyten-Lebensdauerbestimmung des Patienten Hans Sch. vor und nach Therapie.



Gerade aus den Werten der Erythrocyten-Lebensdauerbestimmung des Patienten Siegbert P. vor und nach Therapie.



Gegenüberstellung der Werte für $T/2 \text{ Cr}^{51}$, ermittelt nach der Normalmethode auf doppelt linearem Koordinatensystem und nach einem abgekürzten Verfahren nach Übertragung der Werte auf ein semilogarithmisches System.

		$T/2 \text{ Cr}^{51}$	
		Normalmethode	abgekürztes Verf.
Paul H.			
	vor Therapie	12	9,6
	nach Therapie	32	34
Paul O.			
	vor Therapie	19	10,5
	nach Therapie	25	24
Frieda H.			
	vor Therapie	19	16
	nach Therapie	27	34,5
Hans Sch.			
	vor Therapie	9	9,2
	nach Therapie	12	11
Siegbert P.			
	vor Therapie	19	13
	nach Therapie	32	27

Einen anderen Weg gehen JONES und Mitarbeiter, um die beim Radiochromtest aufzuwendende Zeit abzukürzen: Sie vermeiden den gerade in der ersten Zeit nach der Erythrocytenmarkierung verstärkten und - was noch viel wichtiger ist - häufig stark unterschiedlichen Abfall der Radioaktivität dadurch, daß sie erst die 48 Stunden nach Markierung erhaltenen Werte berücksichtigen und dann - wie oben beschrieben - bis zu 10 Tagen auf ein semilogarithmisches Koordinatensystem auftragen. Für sie ist dabei nicht ein auf diese Weise ermittelter Wert für $T/2 \text{ Cr}^{51}$ interessant, sondern der tägliche Abfall der Gesamtradioaktivität des Blutes, der bei einem Wert von mehr als 5 % für eine verstärkte Hämolyse sprechen soll. Der Nachteil dieser Methode liegt aber darin, daß auch nach Angaben der Autoren für genauere Angaben über den Grad einer verstärkten Erythrocytenzerstörung doch wieder auf die Normalmethode zurückgegriffen werden muß. Wir haben daher von vornherein die Normalmethode angewendet, zumal über das Zustandekommen des Kurvenverlaufs noch keineswegs Klarheit herrscht. Der Nachteil der längeren Bestimmungsdauer - teilweise ca. 4 Wochen - mußte dabei in Kauf genommen werden, wurde aber durch eine größere Genauigkeit der Ergebnisse wieder wettgemacht.

2. Der Einfluß des Hämatokrits und des Gesamterythrocytens volumens auf $T/2 \text{ Cr}^{51}$

Bei den hier beschriebenen Radiochromtesten wurden zur Bestimmung des Abfalls der Radioaktivität des Blutes Vollblutproben verwendet, obwohl nur die Erythrocyten Träger der Aktivität waren. Es war daher notwendig, mittels des Hämatokrits das evtl. wechselnde Verhältnis von Erythrocytenmasse zur Plasmamenge zu berücksichtigen. Bei den Versuchen wurde - von wenigen Ausnahmen abgesehen - nicht der venöse Hämatokrit nach WINTROBE, sondern der kapilläre mittels einer Mikromethode, die auf GUEST und SILER zurückgeht, bestimmt. Verwendet wurde hierfür ein zur Bestimmung des "Mikrohämatokrits" im Handel befindlicher Appa-

rat der Firma International Equipment Co. (Boston), bei dem kapilläres Blut direkt in kleine heparinisierte Kapillarröhrchen aufgenommen wird und nach dem Zentrifugieren in einer Spezialzentrifuge der Hämatokrit mittels eines Ablesegerätes direkt angegeben werden kann. Obwohl die zur Bestimmung der Radioaktivität entnommenen Proben venöses Blut enthielten, bestanden keine wesentlichen Bedenken, das wechselnde Gesamterythrocyten-Plasma-Verhältnis über den kapillären Hämatokrit zu berechnen. Denn nach den Untersuchungen von McGOVERN, JONES und STEINBERG besteht zwar ein statistisch signifikanter Unterschied in den Hämatokritwerten, je nach dem, ob sie mit der Wintrobe- oder der Mikromethode ermittelt werden; dieser ist aber nach Angaben derselben Autoren so gering, daß er ohne praktischen Wert ist: Der Faktor für die Umrechnung der Wintrobe-Werte in Mikrohämatokrit-Werte beträgt 0,933. Überdies schwanken die Werte der Einzelbestimmungen des Hämatokrits bei demselben Patienten nach der Wintrobe-Methode zwischen 1 % und 2,7 % und bei der Mikromethode zwischen 1 % und 3 %, so daß eine Umrechnung tatsächlich nur von theoretischer Bedeutung ist.

Können Fehlermöglichkeiten, die durch Eindickung oder Verdünnung des Gesamtblutes auftreten, durch den Hämatokrit weitgehend eliminiert werden, so ist es kaum möglich, Schwankungen des Gesamterythrocytenvolumens genügend zu berücksichtigen, da sie im Rahmen dieser Untersuchungen kaum meßbar zu beurteilen sind. Abgesehen von Blutverlusten können Bluttransfusionen oder eine verstärkte Neubildung von Erythrocyten sogar bei gleichbleibendem Gesamterythrocytenvolumen einen "Verdünnungseffekt" auf die markierten Erythrocyten ausüben und so zu falschen Ergebnissen führen. Wir haben daher in diese Arbeit Radiochromteste nur solcher Patienten aufgenommen, bei denen während der Testdauer mit einer etwa gleichbleibenden Erythrocytenproduktion zu rechnen war und bei denen während dieser Zeit keine therapeutischen Maßnahmen durchgeführt werden mußten, die einen wesentlichen Einfluß auf die Erythropoese oder das Gesamterythrocytenvolumen erwarten ließen.

3. Strahlenbelastung und Chromschädigung

Bei der Beurteilung des Nutzens des Radiochromtestes für die Klinik ist häufig über eine mögliche Strahlenschädigung und Chromschädigung der Patienten bzw. der Erythrocyten diskutiert worden. Im Rahmen dieser Arbeit braucht wohl nur der Vollständigkeit halber kurz darauf eingegangen zu werden, da diese mögliche Schädigung ja bei beiden durchgeführten Testen - vor und nach Therapie - zum Tragen gekommen sein müßte und beim zweiten Test eher in einer Verkürzung der Erythrocytenlebensdauer zum Ausdruck kommen würde.

Die Strahlenbelastung ist bei den heute üblicherweise verwendeten Dosen von nicht mehr als 50 mikro-Curie Cr^{51} sehr gering. Nach den Berechnungen von FRANK und GRAY beträgt sie für 50 mikro-Curie bei einem 70 kg schweren Patienten 0,05 rep bei einer wöchentlich "erlaubten" Ganzkörperdosis von 0,3 rep. Nach VETTER und VEAL liegt die Gesamtstrahlenbelastung bei Verwendung von 100 mikro-Curie Cr^{51} zur Erythrocytenlebensdauerbestimmung bei 0,1 bis 0,2 rad. Diese Werte sind ohne Berücksichtigung der täglichen Ausscheidung zustande gekommen, dürften in Wirklichkeit also noch geringer sein. Allerdings können für einzelne Organe - wie z.B. bei ausgeprägter Hämolyse für Leber oder Milz und auf Grund der nachfolgenden Ausscheidung auch für die Niere - bedeutend höhere Belastungen entstehen. Eine Beeinträchtigung der Erythrocyten selbst erscheint bei diesen Dosen jedoch unwahrscheinlich.

Durch Chrom sollen rote Blutkörperchen erst in Konzentrationen von mehr als 20 Gamma/ccm Erythrocyten geschädigt werden; mit einer toxischen Wirkung auf den menschlichen Organismus sei erst bei einer Gesamtmenge von über 2 mg Chrom zu rechnen (BIANCHI). Auch JANDL und Mitarbeiter (1956) geben an, daß nach Überschreiten eines molaren Verhältnisses Chromat : Hämoglobin von 0,1 infolge der oxydierenden Eigenschaften des Chromats Methämoglobin entsteht. Dieses Verhältnis von 0,1 wird überschritten bei Zufuhr von mehr als 22 Gamma Chrom bzw. 70 Gamma Natriumchromat pro ccm gepackter Erythrocyten.

Andererseits läßt sich - ebenfalls nach den Untersuchungen von JANDL und Mitarbeitern - eine im arithmetischen Verhältnis zur Chromatkonzentration zunehmende signifikante Senkung der Erythrocytenglykolyse (gemessen in der Warburg-Apparatur) bereits nachweisen bei Zugabe von nur 10 Gamma Chrom pro ccm Erythrocyten-Masse. Diese Schädigung findet ihren Ausdruck in der von EBAUGH, EMMERSON und ROSS gefundenen mäßigen Verkürzung der Lebensdauer chromierter Erythrocyten. Bestimmten sie nämlich die Erythrocyten-Lebensdauer radiochromierter roter Blutkörperchen mit der ASHBY-Methode, so lagen die Werte um ca. 2 bis 10 % unter der Norm. Dies mag im Bereich biologischer Schwankungen liegen; es ist aber auffällig, daß Verlängerungen über die Norm hinaus nicht gefunden wurden. Auch der Verlauf der Kurven der Erythrocyten-Lebensdauer ist nach diesen Autoren abhängig von der Chromkonzentration und zeigt bei zuletzt zwar gleichen Endverläufen eine wesentlich stärkere Krümmung im Anfangsteil, wenn höhere Chromkonzentrationen verwendet wurden.

Es ist daher notwendig, Chromatlösungen hoher spezifischer Aktivität zu verwenden, um die erwähnten Schädigungsmöglichkeiten zu umgehen. Die spezifische Aktivität der von uns benutzten Natriumchromatlösungen betrug mehr als 20 milli-Curie/mg Chrom. Es wurden also bei Verwendung von 50 mikro-Curie pro Radiochromtest 2,5 Gamma Chrom pro Patient bzw. bei Markierung von jeweils ca. 50 ccm Blut höchstens 0,29 Gamma Chrom pro ccm Erythrocytenmasse verwendet (unter Zugrundelegung des niedrigsten bei diesen Versuchen festgestellten Hämatokrits von 17 %).

4. Der Einfluß von Vanadium auf Hämpoese und Hämolys

Der radioaktive Zerfall des beim Chromtest verwendeten Cr^{51} führt zu Vanadium. Der Chromgehalt der verwendeten Natriumchromatlösungen liegt zwischen 20 und 88 Gamma/ccm. Da üblicherweise 5 ccm Chromatlösung gegeben wurde, betrug die höchste Chromdosis 440 Gamma. Entsprechend

dem Zerfall des Chroms und den Atomgewichten von Chrom und Vanadium können nicht mehr als ca. 10 Gamma Vanadium pro Tag entstanden sein.

Grundsätzlich ist dem Vanadium ein stimulierender Einfluß auf die Erythropoese zuzusprechen (TRUMMERT und BOEHM, dort weitere Lit.). Es wäre also denkbar, daß die von uns jeweils im zweiten Chromtest nachgewiesene Verlängerung der Erythrocyten-Lebensdauer gar nicht auf das Vitamin B₁₂, sondern darauf zurückzuführen ist, daß unter dem Einfluß des Vanadiums eine neue, junge Erythrocytenpopulation in der Peripherie erscheint, die naturgemäß eine längere Überlebensdauer hat als eine relativ alte. Dagegen spricht jedoch, daß die Dosen, die verwendet wurden, um eine erythropoetische Wirkung zu erreichen, im Tierversuch zwischen 0,3 und 1,5 mg Vanadium pro kg Tier und Tag und beim Menschen um 0,1 mg pro kg und Tag lagen. Wie oben ausgeführt, war die bei den Versuchen aus dem radioaktiven Chrom sich bildende Menge Vanadium mit täglich insgesamt höchstens 10 Gamma weit unter der zur Erythropoesestimulierung erforderlichen. Überdies neigten TRUMMERT und BOEHM auf Grund ihrer Untersuchungen, z.B. auch wegen der vermehrten Hämosiderinablagerung in der Milz, eher zu der Ansicht, daß die auf Vanadiumgaben ausgeschütteten Erythrocyten eine verkürzte Lebensdauer hätten.

Über einen hämolysehemmenden Effekt des Vanadiums konnten wir keine Literaturangaben finden; zu diskutieren wäre eher ein fördernder Einfluß auf die Hämolyse. Denn nach den Untersuchungen von LEWIS bzw. CURRAN et al. soll Vanadium den Serumcholesterinspiegel senken, was allerdings von SOMMERVILLE und DAVIES bestritten wird.

Ein niedriger Serumcholesterinspiegel soll nach ERICKSON bei der Perniciosa mit verantwortlich für die hämolytische Komponente dieser Krankheit sein. Nach PONDER (1951) werden die natürlicherweise im Serum vorhandenen Inhibitoren der lytischen Substanzen durch eine cholesterinarme Diät reduziert.

5. Ursachen für eine verkürzte Erythrocyten-Lebensdauer

Die Ursachen für eine verstärkte Hämolyse und damit verbundene Verkürzung der Erythrocyten-Lebensdauer sind sehr mannigfaltig. Als Krankheitsbilder sind der durch das vermehrt anfallende Bilirubin schon an der Gelbfärbung der Haut erkennbare sogenannte hämolytische Ikterus (erworben oder kongenital) und der Morbus Biermer am bekanntesten.

Während bei den angeborenen Formen des hämolytischen Ikterus der Defekt in den Erythrocyten selbst liegt (evtl. bedingt durch eine pathologische Hämoglobinbildung) und im allgemeinen durch eine Veränderung der Form der roten Blutkörperchen (Mikrosphärocyten) zum Ausdruck kommt, werden für die erworbenen Formen Antikörper oder Autoantikörper verantwortlich gemacht.

Grundsätzlich können aber auch Stoffwechselstörungen der Erythropoese - beim Morbus Biermer z.B. bedingt durch das Fehlen des zur Thymonukleinsäuresynthese nötigen Vitamin B₁₂ - eine verstärkte sowohl korpuskulär (SCHLEGEL und BÖTTNER 1955) als auch extrakorpuskulär bedingte Hämolyse (SCHLEGEL und BÖTTNER 1952; SCHLEGEL und KAPPEST; REISNER 1961) neben der fehlenden Ausreifung zur Folge haben.

Ebenso kann die Anwesenheit von Endo- oder Ektotoxinen im strömenden Blut eine Hämolyse hervorrufen.

Wenn auch die Genese der Anämien bei chronischen Nierenerkrankungen, die im allgemeinen mit der Höhe des Kreatininspiegels im Serum parallel gehen, durchaus noch nicht geklärt ist, so deuten doch Untersuchungen von BOCK, NIETH und SOLTH, von FRIEDERICI und FISCHER und die von NAETS, BRAUMAN und KRAYTMAN darauf hin, daß eine verkürzte Lebensdauer der Erythrocyten mit daran beteiligt ist. Nach einer Arbeit von BOCK, LÖHR und WALLER wäre an eine Störung des Energiestoffwechsels mit einer Hemmung der Hexokinase-reaktion zu denken. Unter Umständen ist auch eine vermehrte Indolbildung für die verkürzte Lebensdauer der Erythrocyten verantwortlich (RHOADS, BARKER and MILLER). Die Erythropoese im Knochenmark erscheint, wie auch bei unserem Patienten (Siegbert P.), eher angeregt.

Bei Funktionsstörungen der Schilddrüse ist nach den Untersuchungen von KEIDERLING und FRANK ebenfalls mit einer verstärkten Hämolyse zu rechnen, die sowohl bei einer Über- als auch bei einer Unterfunktion dieses Organs festzustellen sein soll.

Schon 1938 hatte HEILMEYER, gestützt auf den Nachweis einer gesteigerten Urobilinausscheidung, an einen verstärkten Blutabbau bei Infekten gedacht. Später wurde diese Vermutung durch die Bestimmung der Erythrocyten-Lebensdauer mittels der ASHBY- (VÜLLERS, TISCHENDORF, FRANK, WÖLKI und BLOHM; SCHLEGEL und BÖTTNER 1951) und mittels der Radiochrom-Methode (KEIDERLING, SCHMIDT und LEE; LASCH, MENTHE und SCHNEIDER) bestätigt. ROHR vermutete die Anwesenheit von gewissen Hämolysinen. JANDL, JACOB und DALAND, die die Erythrocyten-Lebensdauer bei Infekten mit Milzschwellung untersuchten, konnten Antikörper oder Stoffwechseldefekte der Erythrocyten hierbei nicht nachweisen und nahmen daher einen schädigenden Einfluß der Erythrocytenstase beim verlangsamten Milzdurchfluß an.

Auch exogene, eine Hämolyse erzeugende Substanzen sind sehr zahlreich. Erwähnt seien nur Schlangengifte, Phytotoxine (Saponine, hämolytisches Prinzip der *Vicia faba*, Ricine), Blei und Phenylhydrazin. Einige wirken wahrscheinlich über eine Vermehrung des körpereigenen Lysolecithins (BERGENHEM und FAHRÄUS). Für die Schlangengifte, die eine Lecithinase enthalten, konnte dies nachgewiesen werden (LÜDECKE). Aber auch für Aspirin (IZAK et al.), Phenacetin (FRIIS, FOGH and NISSEN) und Tetrachlorkohlenstoff, Natriummalonat und Kaliumcyanat (KEIDERLING, REISSNER und KABOTH) konnte kürzlich eine hämolysierende Wirkung in vivo bewiesen werden.

Bei prolytischen Erythrocyten, wie bei der Marchiafava-Anämie, können sogar pH-Veränderungen eine Hämolyse in Gang setzen.

Eine gewisse protektive Wirkung auf die Hämolyse wird hingegen den Serumproteinen, isoosmotischen Zuckerlösungen, dem Cholesterin und dem Lecithin zugeschrieben. So wird nach den Untersuchungen von ROTH und FRUMIN

durch Normalserum das hämolytische Prinzip der Saubohnen gehemmt, ein Favismus tritt nur bei den Personen auf, deren Serum diesen protektiven Faktor vermissen läßt. Nach ERICKSON soll die Verminderung des freien Cholesterins (bei Vermehrung der Cholesterinester) bei der Perniciosa mit verantwortlich für die hämolytische Komponente dieser Krankheit sein (s. a. REISNER 1961). Bei in-vitro-Versuchen konnte GJONE einen hemmenden Effekt des Serumlecithins auf die Lyso-Lecithin-Hämolyse feststellen.

Unklar ist auch die Entstehung der Hämolyse bei Anämien der malignen Tumoren, soweit eine solche überhaupt vorliegt. Die Angaben darüber in der Literatur sind sehr unterschiedlich (ARIEL und MARTINS; KLEYENSTEINER, WOLF und WITTE; LASCH, MENTHE und SCHNEIDER; WITTE und WOLF; HYMAN and HARVEY; LOCKNER). GROSS hatte 1947 aus Erythrocyten von Krebskranken spezifische Hämolsine gewinnen können. Er schloß aus seinen Versuchen auf eine spezifische Sensibilisierung der Erythrocyten durch die Carcinom-Hämolsine, bevor eine Hämolyse überhaupt eintreten könne. Wir selbst haben bei den für die vorliegende Arbeit durchgeführten Voruntersuchungen bei einem Tumorpatienten (Bronchialneoplasma) keine Verkürzung der Erythrocyten-Lebensdauer nachweisen können. Das Verhalten der Werte eines anderen Patienten mit Verdacht auf ein metastasierendes Prostata-Carcinom, bei dem eine deutlich verstärkte Hämolyse festgestellt werden konnte und der deshalb in diese Arbeit aufgenommen wurde, ist bei den o. a. Untersuchungen beschrieben (Paul H.).

Bei Eisenmangel können ebenfalls erhebliche Verkürzungen der Erythrocyten-Lebensdauer festgestellt werden (LASCH, MENTHE und SCHNEIDER) die Ursache ist unbekannt. Allerdings stehen in einem gewissen Widerspruch dazu Untersuchungen von TEMPERLEY und SHARP.

Zu unterschiedlichen Ergebnissen führen auch die Erythrocyten-Lebensdauerbestimmungen bei der Osteomyelofibrose (SZUR and SMITH; FRIEDMAN et al.; GOLDBERG and SEATON; RADOCHOVA et al.; WILLIAMS et al.; PRIBILLA; BRUNNER und FRICK). Bei einer von uns untersuchten Patientin mit Osteomye-

lofibrose war die Lebensdauer der Erythrocyten normal. Auffallend ist bei einem Teil der e. a. Autoren eine gewisse Übereinstimmung in der Beurteilung der Erythrocyten-Lebensdauer bei akuten und chronischen Myelosen. Dabei scheint im Stadium der eingetretenen, aber auch schon der beginnenden Dekompensation eine deutliche Verkürzung der Erythrocyten-Lebensdauer vorzuliegen, während sonst die Werte für $T/2 \text{ Cr}^{51}$ normal zu sein scheinen.

Anämien bei akuten und chronischen Leberkrankheiten, besonders bei Cirrhosen, sind seit langem bekannt (FELLINGER und KLIMA; BERMAN et al.; JANDL 1955). Nach CATTAN und CATTAN ist sowohl eine verstärkte Hämolyse als auch eine verminderte Zellneubildung daran beteiligt. Andererseits wird bei 3 bis 10 % der Lebercarcinome eine Polyglobulie gefunden (REMMELE). Die Anämien bei chronischen Lebererkrankungen sind, abgesehen von den durch Blutungen mitverursachten, meist normo-, aber auch hyperchrom und sind häufig ohne spezifisch antianämische Behandlung allein durch Besserung der Leberwerte günstig zu beeinflussen (FLEISCHHACKER). Auch experimentell ist eine Anämie bei Leberschädigung abhängig von Ausmaß und Dauer der Schädigung. Diese Anämien sollen durch Vitamin B_{12} nicht zu beeinflussen sein (DUBE and KUMAR). Bei Amphibien, die eine Leberexstirpation für einige Wochen überleben, wird die sonst entstehende schwere Anämie auch durch eine heterotrope Lebertransplantation verhindert (COPENHAVER).

Wir haben in diese Arbeit zwei Patienten mit einer Anämie bei Lebercirrhose aufgenommen, einmal mit Milzvergrößerung (Paul O.) und einmal ohne nachweisbare Splenomegalie (Frieda H.). Bei beiden war die Lebensdauer der Erythrocyten deutlich verkürzt. Dies stimmt gut mit den Angaben in der Literatur überein (CHAPLIN and MOLLISON; JANDL; JONES et al. 1955). Wieweit die evtl. nachweisbare Milzvergrößerung hieran beteiligt ist, ist nicht sicher. Bei dem Patienten Paul O. ergab die Messung der Radioaktivität über der Milz keine im pathologischen Bereich liegenden zusätzlichen Impulse, was einen wesentlichen Einfluß dieses Organs auf den Abbau der Erythrocyten unwahrscheinlich macht. Nach den Untersuchungen von JANDL (1955)

ist die verstärkte Hämolyse bei Lebererkrankungen jedoch auf jeden Fall extrakorpuskulär bedingt.

Im übrigen soll auf die Mitwirkung der Milz bei der Erythrocytenzerstörung im nächsten Kapitel über den Mechanismus der Hämolyse näher eingegangen werden.

6. Der Mechanismus der Hämolyse

Wie geht nun eine intravitale Erythrocytolysse vor sich und welcher Einfluß darauf würde dem Vitamin B₁₂ zuzusprechen sein?

Leider ist über die Erythrocytolysse noch sehr wenig bekannt. Grundsätzlich kommen zwei Wege in Frage: Einmal eine vorwiegend intravasale und zum anderen eine vorwiegend organgebundene Hämolyse.

Nach den Untersuchungen von MOLLISON ist letzten Endes das RES im allgemeinen für das Ende des einzelnen Erythrocyten verantwortlich. Hierbei geschieht die Entfernung antikörperbeladener Erythrocyten vor allem in Leber und Milz. Handelt es sich um mit inkompletten komplementbindenden Antikörpern beladene rote Blutkörperchen, werden diese in der Leber abgefangen; bei mit inkompletten nicht komplementbindenden Antikörpern beladenen Erythrocyten (wie auch bei hitzealterierten) in der Milz. Auch nach den Untersuchungen von MIESCHER hat die intravasale Hämolyse keinen entscheidenden Anteil an der Erythrocytenzerstörung. Danach findet die Erythroklasie natürlicherweise vorwiegend in Leber und Milz statt. Hierbei sind in potentieller Hinsicht, gemessen an der absoluten Menge reticuloendothelialen Gewebes, beide Organe als gleichwertig anzusehen. Allerdings dürfte unter Berücksichtigung der zirkulatorischen Verhältnisse die Leber die Hauptrolle in der Erythrocytendestruktion spielen. Aber auch dem RES des Knochenmarks kommt nach MIESCHER hierbei eine wesentliche, nach v. EHRENSTEIN und LOCKNER sogar eine überragende Bedeutung zu.

Im Gegensatz hierzu wird von HITTMAYER u. a. dem RES der Milz zwar eine Bedeutung zur Beseitigung der Erythrocytenzelltrümmer zugesprochen, die eigentliche Hämolyse aber intravasal verlegt. Sie stützten sich dabei auf Untersuchungen, nach denen durch Milzexstirpation kein Einfluß auf die Lebensdauer der Erythrocyten nachzuweisen ist (TISCHENDORF und FRANKE; SCHLEGEL und BÖTTNER 1954; SINGER and WEISZ). Auffallend ist immerhin, daß transfundierte Sphärocyten nur von den Menschen beschleunigt abgebaut werden, die eine Milz haben (STRUMPF).

Intravasal findet der natürliche Alterungsprozeß der Erythrocyten und die Vorbereitung zur Hämolyse statt. Möglicherweise spielen hierbei - und erst recht bei verstärkter Hämolyse - körpereigene Hämolsine (bzw. körperfremde Toxine) eine Rolle. Vieles spricht für den Einfluß eines körpereigenen Hämolsins, auch wenn man sich nicht gleich der Ansicht RUHENSTROTH-BAUERS anschließen will, der eine Hämolyseregelung ähnlich der Erythrocytenregelung annimmt. In diese Richtung deuten Versuchsergebnisse von REISSMANN, BURKHARDT und HOELSCHER, die nachweisen konnten, daß beim Hund das Abklingen einer Polyglobulie nach Sauerstoffmangel immerhin zu 21 bis 39 % auf verstärkter Hämolyse beruht.

Ob ein Teil dieser körpereigenen Zytolsine in der Milzpulpa (physiologisch oder erst bei einem pathologischen Zustand) gebildet wird, wie GRIPPWALL bzw. FAGRAEUS dies annehmen, ist bisher nicht sicher entschieden. Immerhin ist auffällig, daß bei bestimmten hämolytischen Anämien nach Entfernung der Milz neben einem Abbau der vorher verstärkten Hämolyse auch eine Sphärocytose zum Teil beseitigt wird (HEILMEYER und BEGEMANN).

In vitro läuft der Prozeß der Hämolyse nach ziemlich gut bekannten Gesetzmäßigkeiten ab. Ob in vivo unter dem Einfluß der erwähnten Hämolsine ähnliche Vorgänge ablaufen, ist nicht sicher bekannt. Nach PONDER verläuft die Hämolyse in folgenden Stufen: Aus der normalen bikonkaven Erythrocytenscheibe wird zunächst eine höckerige Scheibe, diese wird über den Umweg einer höckerigen Kugel (Stechapfel) zur glatten Kugel, die prolytisch gedehnt wird und anschließend hämolysiert. Die Dauer der einzelnen

Stadien ist bei den verschiedenen Hämolyticis ganz unterschiedlich. Für die Hämolyse ist die chemische Konstitution der Erythrocytenoberfläche wesentlich; erst ein Agens, das diese in entsprechender Weise verändert, wirkt als Hämolyticum (PONDER). Das sphärische Stadium des Erythrocyten, das zunächst noch reversibel, später aber in gequollenem Zustand als prolytisch aufzufassen ist, wird durch einen von FURCHGOTT und PONDER nachgewiesenen "antisphärischen Faktor" von Albumincharakter verhindert. BESSIS und BRICKA gelang es aber auch durch Gelatine, Glukose und andere Stoffe sphärische Erythrocyten in scheibenförmige Erythrocyten umzuwandeln.

Für die bikonkave Form der roten Blutkörperchen scheint das in die Oberfläche normal eingebaute Cholesterin wesentlich zu sein; denn auch die Digitonin-Hämolyse, bei der das Digitonin die Cholesterin-Molekel an der Erythrocytenoberfläche besetzt, führt über ein sphärisches Stadium (RUHENSTROTH-BAUER 1957). Ein Digitoninüberschuß bringt sogar ein Zusammenklappen der Membranen und ein völliges Zusammenfallen der Schatten (RUHENSTROTH-BAUER, SCHMIDT und ZEININGER).

Dem Energiestoffwechsel der Erythrocyten scheint ebenfalls eine entscheidende Bedeutung für die Aufrechterhaltung der Bikonkavität zuzukommen. Bei der kongenitalen Sphärocytose soll ein Defekt des Kaliumstoffwechsels und der energiereichen Phosphate für die Kugelform verantwortlich sein (PRANKERD). Nach CROSBY und CONRAD kann allein der Stoffwechseldefekt der Erythrocyten zur Hämolyse in der Milz führen, was nicht ausschließt, daß extrazelluläre Faktoren hierzu den Anstoß geben. NAKAO und Mitarbeiter haben eine direkte Beziehung zwischen dem ATP-Gehalt der Erythrocyten und ihrer Form finden können; Danach haben die roten Blutkörperchen bei einem ATP-Gehalt von über 50 % der Norm bikonkave Scheibenform, bei Werten zwischen 10 und 50 % Stechapfelform und bei Werten unter 10 % glatte Kugelform. Diese Formveränderungen sollen sogar durch Änderung des ATP-Gehalts der Erythrocyten (beispielsweise durch Inkubation der roten Blutkörperchen mit Glukose, Inosin oder Adenosin)

reversibel sein. Daß diese Formveränderungen auch bei gewaschenen Erythrocyten auftreten, würde gegen den oben erwähnten "antispährischen Serumfaktor" sprechen.

7. Medikamentöse Methoden zur Verlängerung einer verkürzten Erythrocyten-Lebensdauer.

In der Klinik sind heute zwei Methoden eingeführt, eine verkürzte Erythrocyten-Lebensdauer zu verlängern (wenn man von der Ausschaltung einer bekannten Noxe absieht). Es sind dies die Splenektomie und die Behandlung mit Corticosteroiden bzw. mit ACTH.

Dabei wird die Indikation zur Splenektomie immer mehr von dem Nachweis eines gesteigerten Blutabbaus in diesem Organ abhängig gemacht (HUGHES JONES and SZUR; PRIBILLA, ERNST und RÖTTGEN; LEWIS, SZUR and DACIE; GEHRMANN).

Die Ansichten anderer Autoren (GILBERT und LEREBoullet; BERGENHEM und FAHRÄUS; DAMESHEK and SCHWARTZ), die glaubten, durch die Entfernung der Milz auch einen Ort gesteigerter Hämolsinbildung zu beseitigen und damit ebenfalls einen günstigen Einfluß auf eine entsprechend verursachte verstärkte Hämolyse zu erreichen, haben sich nur teilweise bestätigen lassen (EVANS and DUANE; HENNEMANN; OETTGEN und KINDLER; WEINREICH 1961; MARMONT). In gewissem Sinne spricht allerdings die erwähnte teilweise Rückbildung der Sphärocyten zu bikonkaven Formen bei der kongenitalen Sphärocytose nach Splenektomie für eine Mitbeteiligung der Milz an der Schädigung der Erythrocyten.

Durch die Behandlung mit Corticosteroiden soll einmal die Produktion von Antikörpern gehemmt werden, soweit im gegebenen Fall die gesteigerte Hämolyse darauf zurückzuführen ist. Zum anderen wird durch Cortison nach den Untersuchungen von MOLLISON auch die Aufnahmefähigkeit des RES gegenüber antikörperbeladenen Erythrocyten herabgesetzt. Überdies wird den Steroidhormonen ein meist hemmender Einfluß auf die Zellpermeabilität (SZENT-GYÖRGY; LESTER, STONE and HECHTER) und auf die Stoff

wechselaktivität verschiedener Zellen zugeschrieben (HAYANO; BLECHER and WHITE; HÜBENER und CLOEREN). An Erythrocyten konnten FISCHER, ARGENTON und FRITZSCHE eine Hemmung der Inosin- und Glukoseaufnahme unter Prednisonwirkung nachweisen.

Andererseits wird aber bei einer Begleitanämie, die mit einer Verkürzung der Erythrocyten-Lebensdauer einhergeht, allein durch spezifische Behandlung des Grundleidens die Anämie gebessert und die Lebensdauer der Erythrocyten wieder normal. LASCH, MENTHE und SCHNEIDER haben dies für Anämien bei Eisenmangel, bei Nierenerkrankungen, Myelosen und Lymphadenosen, beim Morbus Biermer und bei Tumor-Anämien nachgewiesen.

Aber auch mit verschiedenen Substanzen ließ sich - meist allerdings experimentell - eine Verminderung einer vorher verstärkten Hämolyse erreichen. Erwähnt seien Vitamin E, Vitamin B₆ und einige Nucleoside.

ROSE und GYÖRGY wiesen darauf hin, daß durch eine Vitamin-E-reiche Nahrung eine intravasale Hämolyse durch Dialursäure und andere Substanzen (im Rahmen von Arbeiten über Alloxan-Diabetes) verhindert werden konnte. MARVIN, DINNING und DAY hatten bei Affen eine verkürzte Erythrocyten-Lebensdauer nachweisen können, wenn die Tiere Vitamin-E-arm ernährt wurden. Dabei war die osmotische Resistenz der Erythrocyten normal (PORTER et al.). WOLF konnte dann zeigen, daß nach Vorbehandlung von Blutspendern mit Vitamin E die Traumatisierungsfähigkeit der Erythrocyten in der Herz-Lungen-Maschine wesentlich herabgesetzt war. LUCZAK und WOLF haben hierauf aufbauend nachweisen können, daß ein Zusatz von Vitamin E zu Blutkonserven die Hämolyse durch Lagerung wesentlich herabsetzt. Nach Chrommarkierung der so behandelten Erythrocyten erhielten sie eine deutlich verlängerte Überlebenszeit beim Empfänger gegenüber den nicht mit Tocopherol präparierten Erythrocyten. Hierbei ließ sich eine Abhängigkeit von der Vitamin-E-Konzentration finden mit einem Optimum bei 600 mg/100 ccm Blut. Die Autoren sind der Meinung, daß das Vitamin E den Erythrocytenmembranen aufgelagert wird und die Entstehung von

Lipoperoxydasen hemmt, die den Zerfall der Erythrocytenmembranen einleiten sollen. RÄIHA konnte eine durch eine hohe Sauerstoffkonzentration im Blut ausgelöste verstärkte Hämolyse vermindern, wenn er den Blutspendern vorher Vitamin E gab.

Für das Vitamin B₆ konnten STEPANTSCHITZ und WAGNER zeigen, daß es die Ausbildung einer hämolytischen Anämie bei Ratten, die mit einem hämolysierenden Serum behandelt wurden, deutlich herabgesetzt. Eine Antihistaminwirkung, die teilweise dem Pyridoxin zugesprochen wurde, erschien dabei unwahrscheinlich, da mit verschiedenen Antihistaminicis eine ähnliche Wirkung nicht erreicht werden konnte.

Sowohl PRANKERD (1956) bzw. PRANKERD und ALTMANN sowie SIMON und viele andere Autoren (DONOHUE, GABRIO und FINCH; ABBOZZO und DONATI; DONATI und ABBOZZO) konnten durch Zusatz von Purinnucleosiden (Adenosin, Inosin oder Guanosin) zu Blutkonserven die Stoffwechselleistung von durch Lagerung gealterten roten Blutkörperchen verbessern bzw. die Erythrocytenüberlebenszeit deutlich verlängern. Schon durch einen Zusatz von Ribose-5-Phosphat konnte in vitro die osmotische Erythrocytenresistenz heraufgesetzt werden, allerdings nicht in demselben Maße, wie mit Nucleosiden (JAFFE et al.). Auch FISCHER, FRITZSCHE und ARGENTON (1958) konnten zeigen, daß eine unspezifische Lyse von Erythrocyten durch das Properdinsystem mittels Adenosin ganz erheblich vermindert wurde. Nach den Vorstellungen von HAENEL et al. scheinen die Nucleoside, die (im Gegensatz zu den Nucleotiden, wie ATP) die Erythrocytenmembran durchdringen, dabei über den Pentosephosphatzyklus das Energiedepot der Zelle zu vergrößern.

8. Der Einfluß von Vitamin B₁₂ auf eine verstärkte Hämolyse

In den Jahren 1954 und 1956 berichteten KLEINSORGE bzw. KLEINSORGE und POHL über Besserung der Blutbilder nach Vitamin B₁₂-Behandlung hereditärer und erworbener hämolytischer Anämien. Die Besserung der Blutbilder ging mit einer Steigerung der mechanischen Resistenz der Erythrocyten

einher. Diese Steigerung der mechanischen Erythrocytenresistenz stellte sich jedoch auch ein, wenn ein Kobaltsalz (Dinatriumsalz der Aethylen-bis-iminodiessigsäure) mit etwa dem doppelten Kobaltgehalt von 1 000 Gamma Vitamin B₁₂ gegeben wurde. Eine Verbesserung der osmotischen Resistenz, wie sie bei früheren Versuchen derselben Autoren an gesunden Personen nachgewiesen werden konnte, ließ sich bei den hämolytischen Anämien nicht finden. Die Autoren nahmen als Ursache für die Besserung der Blutbefunde eine Steigerung der Erythropoese an, vermuteten aber daneben eine Verlängerung der Lebensdauer der Erythrocyten. Dem entgegen stehen in gewissem Sinne Untersuchungen von Eyquem und Podliachouk, wonach dem Vitamin B₁₂ keine Schutzwirkung gegenüber der Ausbildung experimenteller hämolytischer Syndrome zukommen soll.

Uns interessierte es daher, den Einfluß von Vitamin B₁₂ auf eine verstärkte Hämolyse an klinischen Fällen zu überprüfen. Der Einfluß des Cobalamins auf die Erythropoese, die bei vielen hämolytischen Anämien sowieso schon hyperaktiv ist, sollte in diesem Zusammenhang nicht erörtert werden.

Wir haben nun in dieser Arbeit eine Verlängerung der Erythrocyten-Lebensdauer nach B₁₂-Behandlung hämolytischer Anämien nachweisen können. Wie soll man sich die Wirkung von Cobalaminen auf eine gesteigerte Hämolyse vorstellen ?

Nach den Untersuchungen von LÖHR, WALLER et al. (1958) hängt die Lebensfähigkeit der Erythrocyten von ihrer Energiebildungsfähigkeit ab. Dabei kommt den beiden Schlüsselenzymen Phosphoglyceraldehyddehydrogenase (PGADH) und Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (G-6-PDH) eine entscheidende Bedeutung für die Alterung der roten Blutzellen zu. (Auch die Lebensdauer von Tumorzellen wird durch eine selektive Hemmung der PGADH durch verschiedene Cytostatica verkürzt. LÖHR 1957). Der Ausfall der G-6-PDH-Reaktion führt zu einer Unterbrechung des Hexosemonophosphatzyklus und zu einer Erhöhung von oxydiertem Triphosphopyridinnucleotid (TPN⁺) mit Erniedrigung an reduziertem Triphosphopyridinnucleotid (TPN H₂). Die

Verschiebung des Gleichgewichts von TPNH_2 zu TPN^+ soll zu einem vermehrten Fettsäureabbau und damit zu Veränderungen der Erythrocytenmembran führen (WALLER und LÖHR 1961; WALLER, LÖHR und TABATABAI 1957).

Andererseits kann aber auch nach den bereits erwähnten Vorstellungen von HAENEL allein die Erhöhung der Energiedepots der roten Zellen zu einer Lebensverlängerung des Erythrocyten führen. FISCHER sprach daher direkt von einer "Verjüngung" der Erythrocyten durch Purinnucleoside, wobei die Wirkung auf der Einschleusung von energiereichem Pentosephosphat und der darauf folgenden Aktivierung bestimmter Fermente beruhen soll.

Hier nun wäre ein möglicher Angriffspunkt des Vitamin B_{12} zu suchen, denn Zusammenhänge zwischen dem Nucleosidstoffwechsel und dem Vitamin B_{12} sind bekannt (VILTER et al.; WACKER, PFAHL und SCHRÖDER; WACKER).

Auch die Beobachtung, daß große Dosen Vitamin B_{12} den Ribosenucleinsäurebestand der Leberzelle der Ratte bei der experimentellen Tetrachlorkohlenstoffvergiftung erhalten, gehört hierher (KOCH-WESER and POPPER). Im Kohlehydratstoffwechsel spielt das Vitamin B_{12} ebenfalls eine Rolle. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Untersuchungen von LING und CHOW, wonach der oxydative Glucoseumsatz der Erythrocyten von B_{12} -Mangel-Ratten deutlich gegenüber der Norm herabgesetzt war. DUBNOFF und BARTRON konnten unter anderem eine Aktivierung der G-6-PDH unter dem Einfluß von Vitamin B_{12} und reduziertem Glutathion nachweisen, so daß auch über dieses eine der sogenannten Schlüsselenzyme für die Alterung der Erythrocyten eine mögliche Einflußnahme des Vitamin B_{12} auf eine verstärkte Hämolyse zu diskutieren ist.

Hämoglobin wird spontan zu dreiwertigem Hämglobin oxydiert, das durch entsprechende Fermentsysteme laufend reduziert wird, so daß das physiologische Sauerstoffbindungsvermögen erhalten bleibt. Nach JUNG kommt es bei einer Erhöhung des Hämglobingehaltes, z.B. bei einer Beeinträchtigung der reduzierenden Fermentsysteme, zu einem vermehrten Abbau der so ge-

schädigten Erythrocyten. Nach PONDER (1951) treten Störungen in der Hämiglobinrückbildungsfähigkeit der Erythrocyten als Alterserscheinungen der roten Blutkörperchen auf. AMBS, KÜNZER und SCHNEIDER haben nun nachweisen können, daß die Hämiglobinrückbildungsfähigkeit der Erythrocyten in vitro sowohl durch Vitamin B₁₂ als auch durch Folsäure und Kobalt gesteigert wird, nach Meinung der Autoren offenbar durch Stimulierung von glykolytischen Fermentsystemen. Die Konzentrationen bei diesen Versuchen lagen für B₁₂ zwischen 100 milli Gamma/ccm und 1 Gamma/ccm, für Folsäure zwischen 0,000 01 g/ccm und 0,001 g/ccm und für Kobalt zwischen 0,000 001 g/ccm und 0,000 01 g/ccm. Eine Wirkung über die Folsäure ist auch bei unseren Versuchen möglich, denn in vivo wird durch hohe Dosen Vitamin B₁₂, parenteral gegeben, Folsäure aus den Geweben ausgeschwemmt (NIEWEG et al.). Nach intramuskulärer Gabe von 100 Gamma B₁₂ steigt der Folsäurespiegel im Blut um 300 % an (NARAYANAN, SHENOY and RAMASARMA). Es sind also hier zwei Möglichkeiten der Einflußnahme des Vitamin B₁₂ auf eine verstärkte Hämolyse gegeben - eine direkte und eine über die Folsäure -, vorausgesetzt, daß sie durch eine vermehrte Hämiglobinbildung hervorgerufen wird.

Bei den hier beschriebenen Versuchen wurden relativ hohe Einzeldosen von Vitamin B₁₂ verwendet, 1 000 Gamma Cyano- bzw. 500 Gamma Aquo-Cobalamin intramuskulär. Es ist bekannt, daß bei Verwendung solch hoher Dosen der größte Teil des gegebenen B₁₂ in den ersten 6 bis 12 Stunden nach der Injektion mit dem Urin wieder ausgeschieden wird, besonders beim CN-B₁₂ (HEINRICH und GABBE; KLEINSORGE und DRESSLER). Trotzdem entsteht bei Verwendung solcher Dosen für fast 24 Stunden ein gegenüber der Norm vielfach erhöhter B₁₂-Serumspiegel, wobei das Maximum das 35-fache der Norm betragen kann. Bei den erwähnten Versuchen von AMBS, KÜNZER und SCHNEIDER betrug die stärkste B₁₂-Konzentration für 24 Stunden 1 Gamma/ccm, die schwächste 100 milli-Gamma/ccm, lag also weit über dem Bereich des Normalen; denn nach GRÄSBECK und REIZENSTEIN ergeben sich für die normalen B₁₂-Serumspiegel je nach der Bestimmungsmethode folgende Werte:

<i>Euglena gracilis</i>	100 - 900	mikro-Gamma/ccm	
<i>Lactobazillus Leichmannii</i>	70 - 1060	"	"
<i>Escherichia colimutanter</i>	200 - 1000	"	"

Weil über die Beeinflussung einer verstärkten Hämolyse durch Vitamin B₁₂ keine sicheren Angaben vorlagen, wollten wir auf jeden Fall hohe B₁₂-Serumspiegel erzielen. Zur Erreichung wenn auch nur vorübergehend stark erhöhter Serumspiegel mußten wegen des großen Verlustes von B₁₂ über die Nieren hohe Einzeldosen verwendet werden.

Bei der Anwendung von H₂O-B₁₂, das nach dem Erscheinen dieser Depot-Form im Handel verwendet wurde, wird etwa derselbe Maximal-Serumspiegel - evtl. etwas später - erreicht, diese Erhöhung fällt jedoch langsamer ab und hat den Ausgangswert erst nach ca. 4 Tagen erreicht (HEINRICH und GABBE).

9. Schlußfolgerungen

Bei den fünf mit Vitamin B₁₂ behandelten Patienten ist es nach der beschriebenen Cobalamin-Therapie zu einer deutlichen Verlängerung der vorher verkürzten Erythrocyten-Lebensdauer - ausgedrückt in T/2 Cr⁵¹ - gekommen.

Hierfür könnten zwei Mechanismen als Ursache in Frage kommen: Einmal könnte unter dem Einfluß von Vitamin B₁₂ eine neue, junge Erythrocyten-Population ausgeschüttet werden (s. a. KLEINSORGE), die naturgemäß eine längere Lebensdauer hat, als eine altersmäßig gemischte. Zum anderen könnten die in der Peripherie bereits vorhandenen Erythrocyten in ihrer Lebensfähigkeit verändert worden sein.

Wir möchten die zuletzt erwähnte Möglichkeit der Beeinflussung einer bereits existierenden Erythrocyten-Population für wahrscheinlicher halten; denn Reticulocyten-Kontrollen gaben für eine Ausschwemmung jugendlicher Erythrocyten aus dem Knochenmark keinen Anhalt.

Überdies kann die auffällige und zunächst nicht ganz einleuchtende Tatsache,

daß die Blutbildwerte der Patienten bei Beendigung des zweiten Testes trotz nachgewiesener Verlängerung der Lebensdauer der Erythrocyten praktisch keine Besserung gezeigt hatten, gegen eine "Ausschwemmung" verwertet werden, da ja jede Ausschüttung praktisch sofort mit einem Anstieg der Zahlen in der Peripherie einhergeht (vorausgesetzt natürlich, daß der Abbau nicht entsprechend zunimmt).

Ganz anders hingegen sieht es bei einer Lebensdauerverlängerung der bereits in der Peripherie existierenden Erythrocyten aus, sofern die Knochenmarkproduktion gleichbleibt: Hier müssen die Erythrocytenzahlen zunächst unbeeinflusst bleiben; denn wenn täglich a Zellen mit der Lebensdauer von T Tagen gebildet werden, sind im Gleichgewicht täglich $N = a T$ Zellen im Blut vorhanden. Werden von einem bestimmten Zeitpunkt $t = t_1$ ab täglich a Zellen mit der Lebensdauer von $T_1 > T$ Tagen gebildet, dann ist bis zur Zeit $t_1 + T$ die Zellzahl weiterhin $N = a T$. Erst vom Zeitpunkt $t_1 + T$ bis zum Zeitpunkt $t_1 + T_1$ steigt die tägliche Zellzahl etwa linear an bis zum Endwert $N_1 = a T_1$, der nun konstant bleiben würde.

Auf Grund der nachgewiesenen Verlängerung der Erythrocyten-Lebensdauer ist daher erst später eine Besserung der Blutbilder unserer Patienten zu erwarten. Wir konnten dies jedoch nicht überprüfen, da die Patienten entweder nicht regelmäßig weiter beobachtet werden konnten, ad exitum kamen oder wegen der Anämie einer weiteren Therapie (Bluttransfusionen u.a.) zugeführt werden mußten.

E. Zusammenfassung

Es wurden 28 Radiochromteste bei 23 Patienten durchgeführt. 4 dienten zur Ermittlung des Normalwertes, bei 19 Patienten wurde eine verstärkte Hämolyse vermutet.

Hiervon konnten 5 Patienten mit nachgewiesener Verkürzung der Erythrocyten-Lebensdauer einer Vitamin-B₁₂-Therapie und einem zweiten Radiochrom-Test zugeführt werden. Dabei zeigte sich bei allen 5 Patienten, daß Vitamin B₁₂ eine verkürzte Erythrocyten-Lebensdauer verlängert, teilweise bis in den Normalbereich hinein. Diese Verlängerung betrug 33,3 bis 166 %, im Mittel 68,3 %.

Bei den Patienten handelte es sich um zwei Anämien bei Lebercirrhose mit und ohne nachweisbare Splenomegalie, einen kongenitalen hämolytischen Ikterus, eine Anämie bei metastasierendem Prostata-Carcinom und eine bei chronischer Pyelonephritis mit Erhöhung des Serum-Kreatinin-Spiegels.

Die Erythrocyten-Lebensdauer wurde mit der Radiochrom-Methode bestimmt, es wurde Vollblut in vitro markiert, die Erythrocyten wurden nach der Markierung nicht gewaschen. Die Zeit für $T/2 \text{ Cr}^{51}$ wurde direkt bestimmt; die Gründe für die Nichtanwendung der abgekürzten Verfahren, bei denen der Wert für $T/2 \text{ Cr}^{51}$ indirekt ermittelt wird, werden dargestellt.

Die Dosierung des Vitamin B₁₂ wurde sehr hoch gewählt, um wenigstens vorübergehend einen erhöhten B₁₂-Serumspiegel zu erreichen. Sie betrug jeweils insgesamt 10 000 Gamma CN-B₁₂ bzw. 5 000 Gamma H₂O-B₁₂ bei Einzelgaben von 1 000 Gamma CN- bzw. 500 Gamma H₂O-B₁₂.

Auffällig war, daß trotz einwandfrei nachgewiesener Verlängerung der Erythrocyten-Lebensdauer gegenüber der Zeit vor der B₁₂-Medikation eine eindeutige Besserung der Blutbilder bei Beendigung des zweiten Radiochromtestes nicht eingetreten war. Die Erklärungsmöglichkeiten hierfür werden diskutiert.

Die Vermutungen KLEINSORGES und BOLLS, daß Vitamin B₁₂ in hohen Dosen trotz angeregter Erythropoese einen günstigen Effekt auf hämolytische Anämien ausübt, ließ sich durch die Feststellung der verlängerten Lebensdauer der Erythrocyten nach hochdosierter B₁₂-Behandlung stützen.

F. Literaturverzeichnis

1. ABBOZZO, G. und DONATI, M.: Schwankungen der Adenosintriphosphatase, des Natriums und des Kaliums im mit Inosin behandelten Blut.
Arzneimittel Forsch. 9, 276 (1959)
2. AMBS, E., KÜNZER, W. und SCHNEIDER, D.: Vitamin B₁₂, Folsäure, Kobalt und Reduktionssysteme menschlicher Erythrocyten
Ärztl. Forsch. 8, 65 (1954)
3. ARIEL, I. A. und MARTINS, M.: Erythrocyten-Lebensdauer bei Tumorpatienten. Act. un. int. canc. 16, 1461 (1960)
Ref. Kgr. Zbl. 218, 164 (1961)
4. ASHBY, W.: The determination of the life of the transfused blood corpuscles in man,
J. exper. med. 29, 267 (1919)
5. ASHBY, W.: The span of life of the red blood cell. A résumé. Blood 3, 486 (1948)
6. BERGENHEM, B. und FAHRÄUS, R.: Über spontane Hämolysinbildung im Blut unter besonderer Berücksichtigung der Physiologie der Milz.
Z. exper. Med. 97, 555 (1936)
7. BERLIN, N. I., LAWRENCE, J. H. and ELMLIN-CER, P. J.: Recent advances in the knowledge of total red cell volume, production and destruction.
Blood 12, 147 (1957)
8. BERMAN, L., AXELROD, A. R., HORAN, T. N., JACOBSON, S. D., SHARP, E. A. and VONDER-HEIDE, E. C.: The blood and bone marrow in patients with cirrhosis of the liver.
Blood 4, 511 (1949)
9. BESSIS, M. et BRICKA, M.: Rev. haemat. 5, 396 (1950)
zit. n. Ruhenstroth-Bauer, G. 1957
10. BIANCHI, G.: zit. n. Donohue et al. 1955
11. BLECHER, M. and WHITE, A.: Effects of steroids on the metabolism of lymphoid tissue. Proc. Laurentian Conf., S. 391, Acad. Press 1959
(zit. n. Fischer et al. 1961)

12. BOCK, H.E.,
LÖHR, G.W. und
WALLER, H.D.: Beitrag zur Pathogenese renaler Anämien.
Schweiz.med.Wschr. 92, 1213 (1962)
13. BOCK, H.E., NIETH, H.
und SOLTH, K.: Anämie bei Niereninsuffizienz.
Dtsch.med.Wschr. 87, 573 (1962)
14. BOLL, I.: pers. Mitteilung
15. BRADT, GUGELOT, HUBER, MEDICUS, PREIS-
WERK, SCHERRER: Die radioaktive Umwandlung des Cr⁵¹.
Helvet.physiol.acta 18, 252 (1945)
16. BREMY, P.: Die Gewebsmastzellen im menschlichen
Knochenmark. Thieme, Stuttgart 1950
17. BRUNNER, H.E. und
FRICK, P.G.: Untersuchungen der Erythrocytenkinetik
mit Chrom 51 und Eisen 59 bei Osteomye-
lofibrose.
Schweiz.med.Wschr. 92, 1309 (1962)
18. CATTAN, R. et
CATTAM. A.: Étude clinique de l'anémie des cirrhotiques.
Sang 31, 683 (1960) zit.n.Remmele
19. CHAPLIN H.Jr. and
MOLLISON, P.L.: Red cell life span in nephritis and in hepatic
cirrhosis. Clin.sci. 12, 351 (1953)
20. CLINE, M.J. and
BERLIN, N.I.: Red blood cell life span using DFP³² as a
cohort label. Blood 19, 715 (1962)
21. CLINE, M.J. and
BERLIN, N.I.: The red cell chromium elution rate in pa-
tients with some hematologic diseases.
Blood 21, 63 (1963)
22. COHEN, J.A. and WAR-
RINGA, M.G.P.J.: The fate of P³²-labelled diisopropylfluoro-
phosphonate in the human body and its use
as a labelling agent in the study of the turn-
over of blood plasma and red cells.
J.clin.invest. 33, 459 (1954)
23. COPENHAVER, M.W. Amer.J.anat. 73, 81 (1943) zit.nach
Popper und Schaffner
24. COTTIER, H.: Experimenteller Beitrag zur Frage der hy-
persplenischen Panhämocytopenien.
Acta haemat. 7, 303 (1952)

25. CROSBY, W. H. and CONRAD, M. E.: Hereditary spherocytosis: Observations on hemolytic mechanisms and iron metabolism. Blood 15, 662 (1960)
26. CURRAN, G. L.: Effects of certain transition group elements on hepatic synthesis of cholesterol in rats. J. biol. chem. 210, 765 (1954)
27. CURRAN, G. L., AZARNOFF, D. L. and BOLLINGER, R. E.: Effect of cholesterol synthesis inhibition in normocholesteremic young men. J. clin. invest. 38, 1251 (1959)
28. CURRAN, G. L. and COSTELLO, R. L.: Reduction of excess cholesterol in the rabbit aorta by inhibition of endogenous cholesterol synthesis. J. exper. med. 103, 49 (1956)
29. DAMESHEK, W. and SCHWARTZ, S. O.: The presence of hemolysins in acute hemolytic anemia. New Engl. J. Med. 218, 75 (1938)
30. DONATI, M. und ABBOZZO, G.: Inosin in der Blutkonservierung. Arzneimittel Forsch. 9, 334 (1959)
31. DONOHUE, D. M., GABRIO, B. W. and FINCH, C. A.: Preservation and transfusion of blood. J. Amer. med. ass. 161, 784 (1956)
32. DONOHUE, D. M., MONTULSKY, A. G., GIBLETT, E. R., PIRZIO-BIROLI, G., VIRANUVATTI, V. and FINCH, C. A.: The use of chromium as a red-cell tag. Brit. J. Haemat. 1, 249 (1955)
33. DUBE, B. and KUMAR, S.: Anemia in experimental cirrhosis of the rat. Acta haemat. 28, 341 (1962)
34. DUBNOFF, J. W. and BARTRON, E.: Arch. biochem. biophys. 61, 99 (1956) zit. n. Ling and Chow
35. EBAUGH, F. G., EMMERSON, C. P. and RODNAN, G. P.: An evaluation of $\text{Na}_2\text{Cr}^{51}\text{O}_4$ as an agent for the determination of the erythrocyte life span in vivo in various hemolytic states. J. clin. invest. 34, 931 (1955)
36. EBAUGH, F. G., EMMERSON, C. P. and ROSS, J. F.: The use of radioactive chromium 51 as an erythrocyte tagging agent for the determination of red cell survival in vivo. J. clin. invest. 32, 1260 (1953)

37. EBAUGH, F. G., ROSS, J. F. Metabolism of radioactive Zn⁶⁵.
and EMMERSON, C. P.: zit. in Ebaugh, Emmerson and Ross
38. v. EHRENSTEIN, G. und Physiologischer Erythrocytenabbau.
LOCKNER, D.: Acta haemat. 22, 129 (1959)
39. ERICKSON, B. N.: zit. n. Maier, C.
40. EVANS, R. S. and Acquired hemolytic anemia.
DUANE, R. T.: Blood 4, 1196 (1949)
41. EYQUEM, A. et Les anticorps incomplets au cours de la
PODLIACHOUK, L.: mononucléose infectieuse. Ann. Inst.
Pasteur 81, 64 (1951) zit. n. Miescher
und Vorlaender
42. FAGRAEUS, A.: J. Immunol. 58, 1 (1948)
zit. n. Maier, C.
43. FELLINGER, K. und Untersuchungen über Anämien bei Le-
KLIMA, R.: bercirrrosen. Wien. klin. Wschr.
46, 1191 (1933)
44. FELLINGER, K. und Lebercirrhose und Anämien
KLIMA, R.: Zschr. klin. Med. 126, 547 (1934)
45. FINCH, C. A. and Prolongation of viability of the stored ery-
GABRIO, B. W.: throcyte. J. clin. invest. 33, 932 (1954)
46. FINCH, C. A., WOLFF, J. A., Iron metabolism. Erythrocyte iron
RATH, C. E. and FLUHAR- turnover.
TY R. G.: J. lab. and clin. med. 34, 1480 (1949)
47. FISCHER, H.: Diskussionsbemerkung zu Prankerdt, T. A.
J. Hämolysse und hämolytische Erkrankun-
gen, 7. Freiburger Symposium, Springer,
Berlin-Göttingen, Heidelberg 1961
48. FISCHER, H., ARGENTON, Nichtimmunolytische hämolytische Se-
H. und FRITZSCHE, W.: rumfaktoren in der menschlichen Patholo-
gie. in: Hämolysse und hämolytische Er-
krankungen, 7. Freiburger Symposium,
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961
49. FISCHER, H., FRITZSCHE Die Bedeutung des Properdinsystems für
W. und ARGENTON, H.: den normalen und gesteigerten Blutzellab-
bau. Klin. Wschr. 36, 411 (1958)

50. FEISCHHACKER, H.: Die sekundären normochromen Anämien.
in: Handb. ges. Hämatol. Bd. III, Urban-
u. Schwarzenberg, München-Berlin 1960
51. FRANK, H. and GRAY, J. S.: The determination of plasma volume
in man with radioactive chromic chloride.
J. clin. invest. 32, 991 (1953)
52. FRIEDERICI, L. und FISCHER, J.: Die Bedeutung der Niere für die Erythro-
poese bei urämischen Zuständen.
Die med. Welt 1962 S. 2504
53. FRIEDMANN, B., BRABEC, V., BROUSIL, J. und SEBESTIK, V.: Zur Pathogenese der Anämie bei Myelo-
fibrose.
Z. ges. inn. Med. 17, 126 (1962)
54. FRIEDMANN, B., HERMANSKY, F., BROUSIL, J. u. VOPATOVA, M.: Erythrocytenlebenszeit bei Leukämie be-
stimmt mit Cr⁵¹.
Rev. Czech. Med. 6, 118 (1960)
Ref. Kgr. Zbl. 218, 61 (1961)
55. FRIIS, Th., FOGH, J. and NISSEN, N. I.: The mechanism of reduction of erythrocyte
life time in phenacetin habitués with renal
impairment.
Act. med. Scand. 168, 127 (1960)
56. FURCHGOTT, R. F. and PONDER, E.: J. exper. biol. 17, 117 (1940)
zit. n. Ruhenstroth-Bauer, G. 1957
57. GASSER, C.: Die hämolytischen Syndrome im Kindesal-
ter. Thieme, Stuttgart 1951
58. GEHRMANN, G.: Untersuchungen mit radioaktivem Chrom
bei hämolytischen Anämien.
Dtsch. med. Wschr. 85, 1097 (1960)
59. GILBERT, A. et LEREBoullet, P.: Sur la Teneur en bilirubine du sérum san-
guin dans la cholestémie simple familiale.
Gaz. heb. de méd. 49, 889 (1902)
zit. n. Gasser
60. GJONE, E.: Inhibitory action of serum lecithin on the
hemolytic activity of serum lysolecithin in
vitro.
J. lab. clin. invest. 13, 369 (1961)

61. GOLDBERG, A. and SEATON, D.A.: The diagnosis and management of myelofibrosis, myelosclerosis and chronic myeloid leukaemia.
Clin. rad. 11, 266 (1960)
62. McGOVERN, J.J., JONES, A.R. and STEINBERG, A.G.: The hematocrit of capillary blood.
New Engl. J. med. 253, 308 (1955)
63. GRÄSBECK, R. und REIZENSTEIN, P.: Svenska läkartidn. 26, 2074 (1956)
zit. n. Stangl, E.
64. GRAY, S.J. and STERLING, K.: The tagging of red cells and plasma proteins with radioactive chromium.
J. clin. invest. 29, 1604 (1950)
65. GRIPPWAL, E.: Zur Klinik und Pathologie des hereditären hämolytischen Ikterus. Uppsala 1938,
zit. n. Cottier
66. GROSS, L.: Hemolytic action of mouse mammary carcinoma filtrate on mouse erythrocytes in vitro.
Proc. soc. exper. biol. and med. 65, 292 (1947)
67. GROSSE-BROCKHOFF, F. und KARCHER, G.: Hämolysine bei kongenitalem hämolytischen Ikterus.
Dtsch. Arch. klin. Med. 195, 455 (1949)
68. GUEST, G.M. and SILER, V.E.: Centrifuge method for determination of volume of cells in blood.
J. lab. clin. med. 19, 757 (1934)
69. HAENEL, I., HAENEL, U., HUBER, G. und KÄRCHER, K.H.: Die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels der Zelle durch Nucleoside.
Klin. Wschr. 35, 141 (1957)
70. HAYANO, M.S., SCHILLER, S. and DORFMAN, R.J.: Influence of various steroids on oxydative function of rat tissue preparations.
Endocrinol. 46, 387 (1957)
zit. n. Fischer et al. 1961
71. HEILMEYER, L.: Erkennung und Behandlung der Anämien.
Erg. inn. Med. und Kinderheilk. 55, 320 (1938)
72. HEILMEYER, L. und BEGEMANN, H.: Blut und Blutkrankheiten, Handb. inn. Med. 4. Aufl. Bd. II, Springer, Berlin 1951.

73. HEINRICH, H. C. und GABBE, E. E.: Radiometrische Testung und Stoffwechselverhalten von Vitamin B₁₂-Präparationen. Arzneimittel Forsch. 11, 1087 (1961)
74. HENNEMANN, H. H.: Die Indikation zur Splenektomie bei hämolytischen Krankheitsbildern vom internistischen Standpunkt. Ärztl. Wschr. 12, 745 (1957)
75. HITTMAIR, A.: Splenogene erworbene hämolytische Anämien. in: Handb. ges. Hämatol. Bd. III, Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin 1960
76. HÜBENER, H. J. und CLOEREN, St.: Über die Wirkung von Nebennierenrindenhormonen auf den Basalstoffwechsel. I. Untersuchungen an Ascites-Carcinomzellen. Z. physiol. Chem. 309, 1 (1957) zit. n. Fischer et al. 1961
77. HUGHES JONES, N. C. and SZUR, L.: Determination of the sites of red-cell destruction using Cr⁵¹ - labelled cells. Brit. J. Haemat. 3, 320 (1957)
78. HYMAN, G. A. and HARVEY, J. L.: Studies on anemia of disseminated malignant neoplastic disease. I. The hemolytic factor. Blood 9, 911 (1954)
79. McINROY, R. A.: Micro-hematocrit for determining packed cell volume and haemoglobin concentration on capillary blood. J. clin. pathol. 7, 32 (1954)
80. IZAK, G., GALEWSKY-STEIN, K., MENCZEL, J. and GROEN, J. J.: Influence of salicylate administration on iron metabolism. Blood 19, 601 (1962)
81. JAFFE, E. R., LOWY, B. A., VANDERHOFF, G. A., AISEN, Ph. and LONDON, I. M.: The effects of nucleosides on the resistance of normal human erythrocytes to osmotic lysis. J. clin. invest. 36, 1498 (1957)
82. JANDL, J. H.: The anemia of liver disease: Observations on its mechanism. J. clin. invest. 34, 390 (1955)

83. JANDL, J. H., GREENBERG, M. S., YONEMOTO, R. H. and CASTLE, W. B.: Clinical determination of the sites of red cell sequestration in hemolytic anemias. J. clin. invest. 35, 842 (1956)
84. JANDL, J. H., JACOB, H. S., and DALAND, G. A.: Hypersplenism due to infection. A study of five cases manifesting hemolytic anemia. New Engl. J. med. 264, 1063 (1961)
85. JONES, Ph. N., WEINSTEIN, I. M., ETTINGER, R. H. and CAPPS, R. B.: Decreased red cell survival associated with liver disease. Use of radioactive sodium chromate in measurement of red cell survival. Arch. int. med. 95, 93 (1955)
86. JONES, N. F., WETHERLEY-MEIN, G., INGRAM, G. I. C. and LANGMEAD, W. A.: Short-term assessment of red blood cell survival using Cr⁵¹. J. clin. pathol. 13, 391 (1960)
87. JUNG, F.: Alter, hämolytische Resistenz und Methämoglobingehalt der Erythrocyten. - Dtsch. Arch. klin. Med. 195, 454 (1949)
88. JUNG, F.: Über die Bedeutung des normalen Hämoglobins im Blut. - Dtsch. Gesundh. Wesen 6, 868 (1951)
89. KEIDERLING, W. und FRANK, K. Th.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Erythrocyten-Lebenszeit und Schilddrüsenfunktion unter Benutzung der Radiochrom-Methode. Klin. Wschr. 38, 379 (1960)
90. KEIDERLING, W., REISSNER, I. und KABOTH, W.: Tierexperimentelle Eisenstoffwechseluntersuchungen mit Fe⁵⁹ und Cr⁵¹ bei akuter cytotoxischer Hypoxydose insbesondere der Leber. Nuclear Med. 2, 173 (1961)
91. KEIDERLING, W., SCHMIDT, H. A. E. und LEE, M.: Untersuchungen über die Dynamik des Erythrocytenumsatzes mit Radioeisen (Fe⁵⁹) und Radiochrom (Cr⁵¹). In: Fellinger, K. und Vetter, H.: Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Bd. II, S. 24 - 38, Urban und Schwarzenberg, München und Berlin 1956

92. McKERNS, K.W. and DENSTEDT, O.F.: The use of sulfhemoglobin for labelling erythrocytes. In: Preservation of the formed elements and of proteins of the blood. C.J.Potthoff, ed., Washington D.C.American national red cross, 1949, p. 4, zit.n. Ebaugh, Emerson and Ross.
93. KLEINSORGE, H.: Die therapeutische Anwendung von Vitamin B₁₂ bei hämolytischen Anämien. In: Vitamin B₁₂ und Intrinsic Faktor, 1.Europ.Sympos., Hamburg 1956, Enke, Stuttgart 1957
94. KLEINSORGE, H. und DRESSLER, I.: Das Verhalten der Vitamin-B₁₂-Serum-Konzentration bei verschiedenen inneren Erkrankungen, bei Erregungszuständen sowie nach Röntgenbestrahlung Z. ges. inn. Med. und Grenzgeb. 15, 555 (1960)
95. KLEINSORGE, H. und POHL, W.: Vitamin B₁₂ bei hämolytischen Anämien. Medizinische 21, 759 (1954)
96. KLEYENSTEIBER, G., WOLF, F. und WITTE, S.: Ergebnisse der Radiochromierung von Erythrocyten bei klinisch nicht hämolytischen Erkrankungen. Radioisotope in der Hämatologie, 1.Internat. Sympos., Freiburg 1962
97. KOCH-WESER, D. and POPPER, H.: Correlation between ribose nucleic acid depletion and other signs of liver damage as influenced by vitamin B₁₂. Proc. central soc. clin. research 22, 91 (1949), zit.n. Vilter et al.
98. LASCH, F., MENTHE, W. und SCHNEIDER, G.: Die Bedeutung der Bestimmung der Erythrocyten-Lebensdauer für die Differentialdiagnose und die Therapie der Anämien. Wien. klin. Wschr. 73, 289 (1961).
99. LEIBETSEDER, F.: Strukturprobleme der roten Blutkörperchen. - Wien. Zschr. inn. Med. 44, 7 (1963)
100. LESTER, G., STONE, D. and HETCHER, O.: The effects of desoxycorticosterone and other steroids on Neurospora crassa. Arch. biochem. biophys. 75, 196 (1958) zit.n. Fischer et al. 1961

101. LEWIS, C.E.: The biological actions of vanadium.
1. Effects upon serum cholesterol in man.
A. M. A. Arch. indust. health 19, 419 (1959)
102. LEWIS, S. M., SZUR, L. and DACIE, J. V.: The pattern of erythrocyte destruction in haemolytic anaemia as studied with radio-active chromium.
Brit. J. Haematol. 6, 122 (1960)
103. LING, Ch. T. and CHOW, B. F.: Vitamin B₁₂ in carbohydrate and lipide metabolism. In: Vitamin B₁₂ und Intrinsic Faktor, 1. Europ. Sympos., Enke, Stuttgart 1957
104. LOCKNER, D.: Klinische Untersuchungen zur Krebs-anämie. Acta haematol. 24, 186 (1960)
105. LÖHR, G. W.: Vergleichende Untersuchungen über die Hemmung der Phosphoglyceraldehyddehydrogenase durch verschiedene cytostatische Substanzen.
Klin. Wschr. 35, 1163 (1957)
106. LÖHR, G. W., WALLER, H. D., KARGES, O., SCHLEGEL, B. und MÜLLER, A. A.: Zur Biochemie der Alterung menschlicher Erythrocyten.
Klin. Wschr. 36, 1008 (1958)
107. LONDON, I. M., SHEMIN, D., WEST, R. and RITTENBERG, D.: Heme synthesis and red blood cell dynamics in normal humans and in subjects with polycythemia vera, sickle-cell anemia, and pernicious anemia.
J. biol. chem. 179, 463 (1949)
zit. n. Ebaugh, Emmerson and Ross
108. LUCZAK, S. und WOLF, F.: Die Herabsetzung der Hämolysen- und die Verlängerung der Überlebenszeit Cr⁵¹ markierter Erythrocyten beim Empfänger nach Vorbehandlung der Blutkonserven mit Vitamin E.
Dtsch. med. Wschr. 88, 707 (1963)
109. LÜDECKE, H.: Z. exper. Med. 95, 555 (1936)
zit. n. Maier, C.
110. LYON, W. S.: Disintegration of Cr⁵¹. The physic. rev. 87, 1126 (1952)

111. MAIER, C.: Hämolyse und hämolytische Krankheiten
Medizinischer Verlag Hans Huber,
Bern 1950
112. MARMONT, A.: Aktuelle Probleme antikörperbedingter
hämolytischer Erkrankungen. In: Hämoly-
se und hämolytische Erkrankungen,
7. Freiburger Sympos., Springer, Berlin-
Göttingen-Heidelberg 1961
113. MARVIN, H.N.,
DINNING J.S. and
DAY, P.L.: Erythrocyte survival in vitamin-E-defi-
cient monkeys. Proc.soc.exper.
biol.and med. 105, 473 (1960)
114. MIESCHER, P.: Experimentelle Studien zum Mechanismus
der Erythroklasie im normalen Organis-
mus. Klin.Wschr. 34, 129 (1956)
115. MIESCHER, P., BERGER, H.,
GILARDI, A. und
HEGGLIN, O.: Die Lebensdauer von Cr⁵¹-markierten
Erythrocyten in verschiedenen Lebens-
altern. Sbd. Strahlentherapie
38, 236 (1958)
116. MIESCHER, P. und
VORLAENDER, K.O.: Immunopathologie in Klinik und For-
schung. Thieme, Stuttgart 1957
117. MOLLISON, P.L.: Bloodtransfusion in clinical medicine.
2. Aufl. Oxford, Blackwell Sci. Publ. 1956
zit. n. Pribilla, Ernst und Roettgen
118. MOLLISON, P.L.: The reticulo-endothelial system and red
cell destruction. Proc.royal soc.med.
55, 915 (1962)
119. MOLLISON, P.L.: Further observations on the normal sur-
vival curve of Cr⁵¹-labelled red cells.
Clin.sci. 21, 21 (1961)
120. MOORE, C.V.: Red cell survival measured with C¹⁴
tagged globin. In: Preservation of the for-
med elements and of proteins of the blood.
C.J. Potthoff, ed., Washington D. C.,
American National Red Cross, 1949, p.10.
zit. n. Ebaugh, Emmerson and Ross
121. NAETS, P.J., BRAUMAN,
H. et KRAYTMAN, M.: Étude de l'érythropoïèse au cours de
l'insuffisance rénale aigue et chronique.
Acta haematol. 24, 169 (1960)

122. NAKAO, M., NAKAO, T.,
YAMAZOE, S. und YOSHIKAWA, H.: J. Biochem. 49, 487 (1961)
zit.: Leibetseder, F.
123. NARAYANAN, M. G., SHE-
NOY, K. G., and
RAMASARMA, S. B.: Rise of serum folic acid levels after
injection of vitamin B¹² in nutritional
macrocytic anemia.
Nature 178, 1347 (1956)
124. NECHELES, T. F.,
WEINSTEIN, I. M. and
LE ROY G. V.: Radioactive sodium chromate for the
study of survival of red blood cells. I. The
effect of radioactive sodium chromate on
red cells.
J. lab. clin. med. 42, 358 (1953)
125. NIEWEG, H. O., FABER,
J. G., de VRIES, J. A. and
STENFERT KROESE, W. F.: The relationship of vitamin B¹² and
folic acid in megaloblastic anemias.
J. lab. clin. med. 44, 118 (1954)
126. OETTGEN, H. F. und
KINDLER, M.: Die chronische erworbene hämolytische
Anämie. Klinische und immunologische
Untersuchungen an 47 Fällen. Fol.
haematol. N. F. 4, 22 (1959)
127. PLENZIG, H.: Gewaschene Erythrocyten. Überlebens-
zeit und therapeutische Indikation.
Dtsch. med. Wschr. 87, 884 (1962).
128. PONDER, E.: Hemolysis and related phenomena. Grune
and Stratton, New York 1948
129. PONDER, E.: Certain hemolytic mechanisms in hemolytic
anemia. Blood 6, 559 (1951)
130. POPPER, H. und
SCHÄFFNER, F.: Die Leber. Thieme, Stuttgart
1961
131. PORTER, F. S., FITCH, C. D.
and DINNING, J. S.: Vitamin E deficiency in the monkey.
IV. Further studies of the anemia with
emphasis on bone marrow morphology.
Blood 20, 471 (1962)
132. PRANKERD, T. A. J.: Chemical changes in stored blood, with
observations on the effects of adenosine.
Biochem. J. 64, 209 (1956)
133. PRANKERD, T. A. J.: Revival of stored blood with guanosine and
its successful transfusion.
Lancet 270, 469 (1956)

134. PRANKERD, T.A.J.: The nature of the erythrocyte defect and the haemolytic mechanism in hereditary spherocytosis and hereditary non-spherocytic haemolytic anaemia. In: Hämolyse und hämolytische Erkrankungen. 7. Freiburger Symposium Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961
135. PRANKERD, T.A.J. and ALTMANN, K.I.: Phosphate metabolism in normal and pathological mammalian erythrocytes. Fed. Proc. 13, 113 (1954)
136. PRIBILLA, W.: Simultane Anwendung von radioaktivem Eisen (Fe^{59}) und radioaktivem Chrom (Cr^{51}) zur Untersuchung der Anämie bei Hämoblastosen. Dtsch. med. Wschr. 86, 1178 (1961)
137. PRIBILLA, W., ERNST, W. und ROETTGEN, W.: Hämatologische Untersuchungen mit radioaktivem Chrom. Klin. Wschr. 37, 23 (1959)
138. RÄIHA, N.: Acta paediat. (Uppsala) 44, 128 (1955) zit. n. Luczak und Wolf
139. RADOCHOVA, D., SMID, A., CHROBAK, L., MAZAK, J., SLOUKA, V., KNAJFL, J. und KRALOVE, H.: Die Lebensdauer der mit Cr^{51} markierten Erythrocyten bei Leukämien. Z. inn. Med. 16, 210 (1961)
140. REISNER, E.H. Jr. Hemolytic factors in pernicious anemia corrected by B_{12} . In: 2. Europ. Sympos. über Vit. B_{12} und Intrinsic Faktor (Hamburg 1961), Huber, Bern und Stuttgart, 1961
141. REISSMANN, K.R., BURKHARDT, W.L. and HOELSCHER, B.: Blood destruction in the Polycythemia induced by hypoxia. Blood 7, 337 (1952)
142. REMMELE, W.: Die humorale Steuerung der Erythropoese. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963
143. RHOADS, C.P., BARKER, W.H. and MILLER, D.K.: The increased susceptibility to hemolysis by indol in dogs fed deficient diets. J. exper. med. 67, 299 (1938)

144. ROHR, K.: Inflammation interstitielle chronique de la moelle osseuse. Sang 19, 521 (1948) zit. n. Bremy
145. ROSE, C. S. and GYÖRGY, P.: Hemolysis with alloxan and alloxan-like compounds, and the protective action of tocopherol. Blood 5, 1062 (1950)
146. ROSS, J. F.: A consideration of various techniques of evaluating post-transfusion survival of erythrocytes. In: Conference on differential agglutination of erythrocytes. Washington D. C., 17. Sept. 1952, Committee on blood and related problems, National Research Council, Division of Medical Science zit. n. Ebaugh, Emmerson and Ross
147. ROTH, K. L. and FRUMIN, A. M.: Studies on the hemolytic principle of the fava bean. J. lab. clin. invest. 56, 695 (1960)
148. RUHENSTROTH-BAUER, G.: Die Struktur des Säugererythrocyten. In: Handb. ges. Hämatol. Bd. I Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1957
149. RUHENSTROTH-BAUER, G.: Die Regelung der Erythrocytenkonzentration. In: Handb. ges. Hämatol. Bd. II, 1, Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1959
150. RUHENSTROTH-BAUER, G., SCHMIDT, K. und ZEININGER, K.: Die Änderung des Erythrocytenvolumens bei der Einwirkung von Digitonin. Blut 2, 287 (1956)
151. RUHENSTROTH-BAUER, G.: Die Biochemie der Hämolyse. In: Hämolyse und hämolytische Erkrankungen, 7. Freiburger Symposion, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961
152. SCHEITLIN, W. und FRICK, P.: Erythrocytenüberlebenszeitbestimmungen mit der Cr^{51} -Methode bei hämolytischen Anämien unter Therapie. Schweiz. med. Wschr. 89, 1328 (1959)
153. SCHLEGEL, B. und BÖTTNER, H.: Untersuchungen zur Lebensdauer transfundierter Erythrocyten bei kranken Menschen. Klin. Wschr. 29, 525 (1951).

154. SCHLEGEL, B. und
BÖTTNER, H.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1952, 732
zit. n. Schlegel und Böttner 1960
155. SCHLEGEL, B. und
BÖTTNER, H.: Erythrocytenabbau nach Milzexstirpation.
Klin. Wschr. 32, 692 (1954)
156. SCHLEGEL, B. und
BÖTTNER, H.: Zur Dynamik der intravitalen Erythro-
cytolysse. Med. Klin. 50, 1518 (1955)
157. SCHLEGEL, B. und
BÖTTNER, H.: Die Lebensdauer der Erythrocyten. In:
Handb. ges. Hämatol. Bd. II, 2 Urban und
Schwarzenberg, München-Berlin 1960
158. SCHLEGEL, B. und
KAPPEST, P.: Untersuchungen zur intravitalen Erythro-
cytolysse. Klin. Wschr. 37, 805 (1956)
159. SCHRUMPF, C.A.A.: III. Congr. internat. Ges. Haematol. 1950
zit. n. Ruhenstroth-Bauer 1959
160. SHERIN, D. and
RITTENBURG, D.: The life span of the human red blood cell.
J. biol. chem. 166, 627 (1946)
161. SIMON, E.R.: Red cell preservation: Further studies
with adenine. Blood 20, 485 (1962)
162. SINGER, K. and
WEISZ, L.: Life cycle of the erythrocyte after splenek-
tomy and the problems of splenic hemolysis
and target cell formation. Amer. J. med.
sci. 210, 301 (1945)
zit. n. v. Ehrenstein und Lockner
163. SOMMERVILLE, J. and
DAVIES, B.: Effect of vanadium on serum cholesterol.
Amer. heart J. 64, 54 (1962)
164. STANGL, E.: Vitamine. In: Handb. ges. Hämatol. Bd. III,
Urban und Schwarzenberg, München-
Berlin 1960
165. STEPANTSCHITZ, G. und
WAGNER, R.: Die Wirkung von Vitamin B₆ auf den Ab-
lauf experimenteller hämolytischer An-
ämien. Klin. Wschr. 33, 70 (1955)
166. STERLING, K. and
GRAY, S.J.: Determination of the circulating red cell
volume in man by radioactive chromium.
J. clin. invest. 29, 1614 (1950)

167. STROMINGER, D., HOLLANDER, J. M. and SEABORG, G. T.: Table of isotopes. Rev. mod. phys. 30, 2, 626 (1958) zit. in: Cohen, Y. et Ingrand, J.: Étude et contrôle du marquage des globules rouges au chrome 51. Rev. hemat. 15, 217 (1960)
168. SUTHERLAND, D. A., and McCALL, M. S.: The measurement of the survival of human erythrocytes by in vivo tagging with Cr⁵¹. Blood 10, 646 (1955)
169. SUTHERLAND, D. A., McCALL, M. S., GROVES, M. T. and MUIRHEAD, E. E.: The survival of human erythrocytes estimated by means of cells tagged with radioactive chromium: A study of the normal state. J. lab. clin. med. 43, 717 (1954)
170. SZENT-GYÖRGY, A.: Jons, function and permeability. In: The mechanism of inflammation, Int.-Symp. Montreal 1953, Acta Inc. 1953 zit. n. Fischer, Argenton und Fritzsche
171. SZUR, L. and SMITH, M. D.: Red cell production and destruction in myelosclerosis. Brit. J. haematol. 7, 147 (1961)
172. TEMPERLEY, I. J. and SHARP, A. A.: The life span of erythrocytes in iron-deficiency anaemia. J. clin. pathol. 15, 346 (1962)
173. TISCHENDORF, W. und FRANKE, R.: Experimentelle hämolytische Anämien und ihr Ablauf nach Milzentfernung. Z. exper. Med. 116, 92 (1950)
174. TISCHENDORF, W., FRANK, A., WÖLKI, M. und BLOHM, I.: Untersuchungen zur Lebensdauer transfundierter Erythrocyten bei inneren Krankheiten und hämolytischen Syndromen. Z. inn. Med. 5, 282 (1950)
175. TRUMMERT, W. und BOEHM, G.: Über das Spurenelement Vanadium und seine hämopoetische Wirkung. Blut 3, 211 (1957)
176. VETTER, H. und VEAL, N.: Radio-Isotopen-Technik in der klinischen Forschung und Diagnostik. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin 1960

177. VILTER, R. W., HERRIGAN, D., MUELLER, J. F., JARROLD, T., VILTER, C. F., HAWKINS, V. and SEAMAN, A.: Studies on the relationships of vitamin B₁₂, folic acid, thymine, uracil, and methyl group donors in persons with pernicious anemia and related megaloblastic anemias.
Blood 5, 695 (1950)
178. VÜLLERS, R.: Untersuchungen über die Lebensdauer übertragener Erythrocyten. Inaug.-Diss. Tübingen 1949
zit. n. Keiderling, Schmidt und Lee
179. WACKER, A.: Beziehungen zwischen Vitamin B₁₂, Coenzym F und dem Nucleosidstoffwechsel. In: Vitamin B₁₂ und Intrinsic Faktor, 1. Europ. Sympos. Enke, Stuttgart 1957
180. WACKER, A., PFAHL, D. und SCHRÖDER, I.: Beziehungen zwischen Vitamin B₁₂ und der Desoxyribonucleinsäure.
Z. Naturforsch. 12 b, 510 (1957)
181. WALLER, H. D. und LÖHR, G. W.: Biochemie der hereditären Enzymerythropathien. In: Hämolyse und hämolytische Erkrankungen. 7. Freiburger Sympos., Springer 1961
182. WALLER, H. D., LÖHR, G. W., HÄMOLYSE und TABATABAI, M.: Hämolyse und Fehlen von Glucose-6-Phosphatdehydrogenase in roten Blutzellen. Klin. Wschr. 35, 1022 (1957)
183. WALTER, H., BIERMANN, L. and SASS, M. D.: Preferential labeling of young erythrocytes by chromium in vitro.
Exper. cell res. 27, 193 (1962)
184. WEINREICH, J.: Die Indikation zur Splenektomie bei hämolytischen Anämien. In: Hämolyse und hämolytische Erkrankungen, 7. Freiburger Sympos., Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961
185. WEINSTEIN, I. M. and Le ROY, G. V.: Radioactive sodium chromate for the study of survival of red blood cells. II. The rate of hemolysis in certain hematologic disorders.
J. lab. clin. med. 42, 368 (1953)

186. WEINSTEIN, I. M.,
SPURLING, C. L.,
KLEIN, H. and
NECHELES, T. F.: Radiactive sodium chromate for the study
of survival of red blood cells. III. The
abnormal hemoglobin syndroms.
Blood 9, 1155 (1954)
187. WILLIAMS, R. A., HALE, G. S., Radioactive chromium and iron studies
de GROOT, R. and de GRUCHY, in the evaluation of red cell destruction
G. C.: and production in leukaemias, lympho-
mas and myelosclerosis.
Med. J. Austral. July 1961
188. WINTROBE, M. M.: Simple and accurate hematocrit.
J. lab. clin. med. 15, 287 (1929)
189. WITTE, S. und WOLF F.: Anämien bei unbehandelten und cytostatisch
behandelten malignen Erkrankungen.
Wien. Z. inn. Med. 42, Heft 7 (1961)
190. WOLF, F.: Radiochrom in der hämatologischen
Diagnostik und Forschung.
Fol. haematol. N. F. 6, 173 (1961)

LEBENS LAUF

Als Sohn des Apothekers Erich Raudszus und seiner Ehefrau Margarete, geb. Kühl, wurde ich am 3. Oktober 1927 in Prökuls im Kreise Memel geboren. Nach vorangegangenen Volksschulbesuch kam ich zu Ostern 1938 in das Friedrichskollegium zu Königsberg/Pr. und 1943, nach Übersiedlung meiner Eltern in die Mark Brandenburg, auf das Wilhelms-Gymnasium in Eberswalde. Nach Unterbrechung meiner Schulzeit durch Wehr- und Arbeitsdienst legte ich meine Reifeprüfung im Frühjahr 1946 an der Lichterfelder Oberschule für Jungen in Berlin-Lichterfelde ab. Anschließend folgte bis zu meiner Zulassung zum Medizinstudium an der Freien Universität zum Wintersemester 1952/53 eine mehrjährige Tätigkeit als Praktikant und später als Assistent an mehreren Apotheken der Mark Brandenburg und Berlins. Das medizinische Staatsexamen bestand ich im Frühjahr 1959, meine wegen des Kriegsdienstes auf 1 Jahr herabgesetzte Medizinalassistentenzeit leistete ich an Berliner Krankenhäusern ab. Von Mai 1960 bis zum 31. Dezember 1963 war ich Assistenzarzt an der I. inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Neukölln bei Herrn Professor Holldack, seit dem 1. Januar 1964 bin ich Assistenzarzt an der chirurgisch-orthopädischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Britz bei Herrn Priv.Do. Dr. Friedebold.

